



Ministero delle Attività Produttive
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: *Invenzione Industriale*

N. MI2003 A 000151



*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

26 MAR. 2004

IL FUNZIONARIO

Elena Marinelli

Sig.ra E. MARINELLI

AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.P.A.**
 Residenza **MILANO** codice **00748210151**
 2) Denominazione _____
 Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **MARCHI Massimo ed altri** cod. fiscale _____
 denominazione studio di appartenenza **MARCHI & PARTNERS S.R.L.**
 via **Pirelli** n. **19** città **MILANO** cap **20124** (prov) **MI**

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario **vedi sopra**

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scl) **A61K** gruppo/sottogruppo **31/00**

"Uso di antagonisti selettivi del recettore mGlu5 per il trattamento di disfunzioni neuromuscolari del tratto urinario inferiore"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA ____/____/____

N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) **LEONARDI Amedeo** 3) **POGGESI Elena**
 2) **TESTA Rodolfo** 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

1) _____
 2) _____

SCIoglimento RISERVE

Data N° Protocollo

G. CENTRO ADIUTATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) ☒ PROV n. pag. **90** riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
 Doc. 2) ☒ PROV n. tav. **06** disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
 Doc. 3) ☒ RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
 Doc. 4) ☒ RIS designazione inventore
 Doc. 5) ☒ RIS documenti di priorità con traduzione in italiano
 Doc. 6) ☒ RIS autorizzazione o atto di cessione
 Doc. 7) ☒ nominativo completo del richiedente

SCIoglimento RISERVE

Data N° Protocollo

8) attestati di versamento, totale Euro **Quattrocentosettantadue/56 (472,56=)** obbligatorio

COMPILATO IL **29/01/2003**

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

p.p. RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E

CONTINUA SI/NO **NO**

FARMACEUTICA S.P.A. - Dr. Massimo MARCHI

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO **NO**

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO**

MILANO

codice **15**

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2003A 000151

Reg. A.

L'anno

DUEMILATRE

del mese di

GENNAIO

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda di brevetto per invenzione industriale, depositata in data ____/____/____, con riserva di anticipata accessibilità al pubblico. (fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato).

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

CIRCOLARE N° 423 DEL 01.03.2001
LETTERA DI INCARICO:

IL DEPOSITANTE

dell'Ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE

M. CORTONESI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

MI2003A 000151

NUMERO DOMANDA

REG. A

DATA DI DEPOSITO

30 01 2003

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ /

D. TITOLO

"Uso di antagonisti selettivi del recettore mGlu5 per il trattamento di disfunzioni neuromuscolari del tratto urinario inferiore"

L. RIASSUNTO

Uso di un composto che

(a) si lega ad un recettore mGlu5 con un'affinità di almeno 10^{-6} M, e

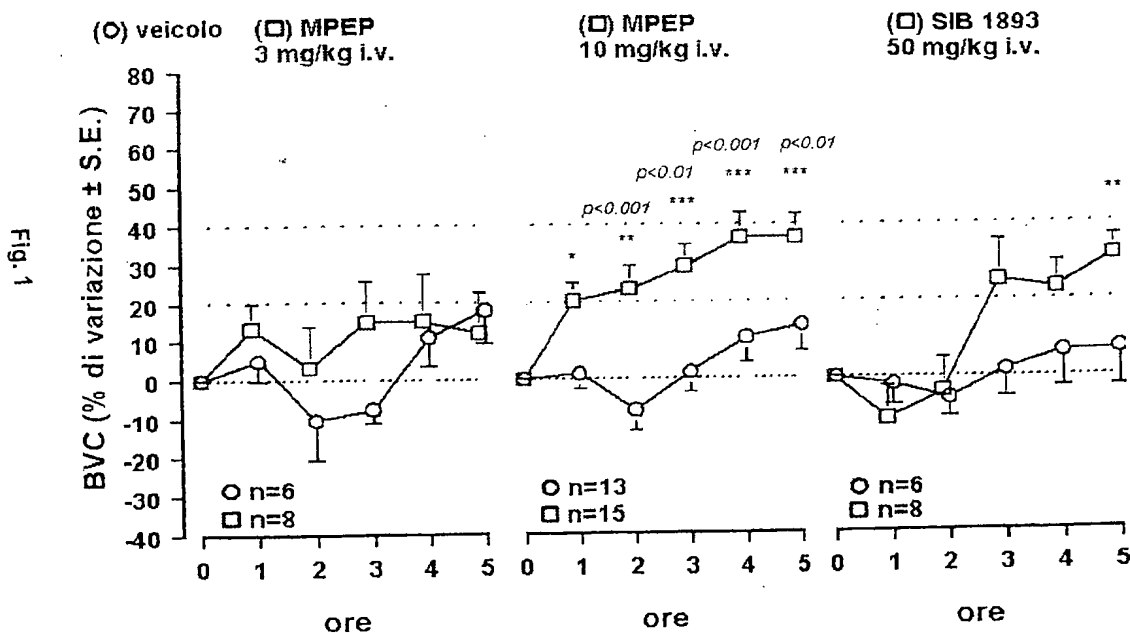
(b) si lega ad un recettore mGlu5 con un'affinità di almeno 10 volte maggiore dell'affinità per un recettore mGlu1,

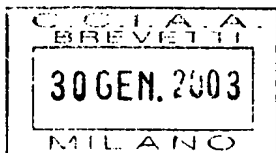
per la preparazione di un medicamento per il trattamento di disfunzioni del tratto urinario inferiore.



M. DISEGNO

CISTOMETRIA NEL RATTO : Effetto su BVC





Dr. Massimo MARCHI

DESCRIZIONE

Della Domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal Titolo:

"Uso di antagonisti selettivi del recettore mGlu5 per il trattamento di disfunzioni neuromuscolari del tratto urinario inferiore"

a nome : *Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.*

inventori : Amedeo Leonardi, Rodolfo Testa, Elena Poggesi

MI 2003 A 0 00 1 5 1.

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda l'uso di composti aventi affinità e selettività per il sottotipo mGlu5 dei recettori metabotropici del glutammato per preparare un medicamento per il trattamento di disfunzioni neuromuscolari del tratto urinario inferiore.

SFONDO DELL'INVENZIONE

Nei mammiferi, la minzione (l'orinazione) è un processo complesso che richiede l'azione coordinata della vescica, dei suoi sfinteri interni ed esterni, della muscolatura del pavimento pelvico ed il controllo neurologico di questi muscoli a tre livelli (nella parete della vescica o dello stesso sfintere, nei centri autonomi del midollo spinale e nel sistema nervoso centrale a livello del centro pontino della minzione (PMC) nel midollo allungato (ponte) sotto il controllo della corteccia cerebrale (De Groat, *Neurobiology of Incontinence*, Ciba Foundation Symposium 151:27, 1990). La minzione è il risultato della contrazione del muscolo detrusore, che è costituito da un intreccio di fibre muscolari lisce, sotto il controllo del sistema parasimpatico autonomo che trae origine dal midollo spinale sacrale. Un semplice riflesso di svuotamento viene attivato dai nervi sensoriali per il dolore, la temperatura e la disten-

sione, che vanno dalla vescica al midollo spinale sacrale. In ogni caso, tratti sensoriali dalla vescica raggiungono anche il PMC, generando impulsi nervosi che normalmente inibiscono l'arco riflesso a livello spinale sacrale che controlla lo svuotamento vescicale. Come conseguenza, l'atto di minzione normale inizia con una soppressione volontaria della inibizione corticale dell'arco riflesso sacrale e dal rilassamento dei muscoli del pavimento pelvico e lo sfintere esterno. Infine, il muscolo detrusore si contrae ed avviene lo svuotamento. Anomalie di funzionamento del tratto urinario inferiore, ad es. disuria, incontinenza ed enuresi, sono comuni nella maggioranza della popolazione. La disuria comprende la frequenza urinaria, l'enuresi notturna e l'urgenza minzionale e può essere causata da cistite (ivi compresa la cistite interstiziale), da prostatite o da iperplasia prostatica benigna (BPH) (che colpisce circa il 70% degli uomini anziani), o da disturbi neurologici. Le sindromi d'incontinenza comprendono l'incontinenza da stress, l'incontinenza da urgenza minzionale, l'incontinenza da rigurgito e le incontinenze miste. L'enuresi riguarda il passaggio involontario d'urina di notte o durante il sonno.

In passato, il trattamento della disfunzione neuromuscolare del tratto urinario inferiore ha comportato la somministrazione di composti che agivano direttamente sui muscoli della vescica, come il flavossato, un farmaco spasmolitico (Ruffman, *J. Int. Med. Res.* **16**:317, 1988) che è attivo anche sul PMC (Guarneri *et al.*, *Drugs of Today*, **30**:91, 1994), o composti anticolinergici quali la ossibutinina (Andersson, *Drugs* **36**:477, 1988) e la tolterodina (Nilvebrant, *Life Sci.* **68**(22-23): 2549, 2001). Per il trattamento di BPH è pure comune l'uso di antagonisti del recettore α_1 -adrenergico, ma si basa su un

diverso meccanismo d'azione (Lepor, *Urology*, **42**: 483, 1993). Tuttavia, i trattamenti che coinvolgono l'inibizione diretta della muscolatura pelvica (incluso il muscolo detrusore) possono avere effetti collaterali indesiderati, quali svuotamento incompleto o paralisi di accomodazione, tachicardia e bocca secca (Andersson, *Drugs* **35**:477, 1988). Sarebbe, quindi, preferibile utilizzare composti che agiscono attraverso il sistema nervoso centrale per influenzare, per esempio, il riflesso spinale sacrale e/o le vie d'inibizione del PMC in modo da ristabilire il normale funzionamento del meccanismo di minzione.

L'acido glutammico, un amminoacido eccitatorio, è presente nelle sinapsi in tutto il sistema nervoso centrale ed è noto agire almeno su due tipi di recettori: i recettori ionotropici e metabotropici del glutammato.

Il principio di funzionamento dei recettori ionotropici del glutammato è che la loro attivazione determina l'apertura di canali ionici ligando-dipendenti mediando direttamente il segnale elettrico delle cellule nervose e producendo rapidi e relativamente ampi mutamenti di conduzione nelle membrane post-sinaptiche. I recettori metabotropici del glutammato (mGluR) regolano indirettamente il segnale elettrico influenzando i processi metabolici intracellulari attraverso le proteine G. Di conseguenza, nella cellula post-sinaptica i mutamenti metabolici sono relativamente lenti nel corso del tempo e non sono legati a mutamenti di conduzione rapidi ed ampi delle membrane neuronali.

Sono stati descritti tre sottotipi di recettori ionotropici del glutammato: NMDA, AMPA e cainato.

A tutt'oggi, sono stati clonati otto sottotipi di recettori metabotropici del glutammato che sono stati classificati in tre gruppi in base alle similitudini di sequenza, ed alle proprietà farmacologiche e biochimiche (Spooren et al.,

Trends Pharmacol. Sci. 22: 331-337, 2001): il Gruppo I dei recettori mGlu (mGlu1 e mGlu5), il Gruppo II dei recettori mGlu (mGlu2 e mGlu3) ed il Gruppo III dei recettori mGlu (mGlu4, mGlu6, mGlu7 e mGlu8).

Il fenomeno di taglio e giunzione (splicing) alternativo determina la presenza di sottotipi multipli di recettori mGlu del Gruppo I e di alcuni recettori mGlu del Gruppo III.

Per quanto riguarda il Gruppo I - mGlu1 sono state trovate, sia nell'uomo sia nel ratto, la forma principale contenente l'intera sequenza amminoacidica codificata dall'ORF e denominata mGlu1a e le forme troncate ai 2/3 dell'estremità C-terminale. Perciò, ci sono quattro diverse varianti derivati dallo splicing, denominate mGlu1-a, -b, -c (solo nel ratto) e -d. Tutte queste varianti (isoforme) condividono: 1) il grande dominio all'estremità N-terminale dove si verifica il riconoscimento ed il legame del ligando specifico; 2) il solito 7TMD, composto da sette α -eliche transmembrana, 3) la primissima parte del dominio intracellulare, e 4) la seconda ansa intracellulare, all'interno del 7TMD e responsabile del legame alla G-proteina.

Nel ratto, le isoforme del recettore mGlu1 possono essere distinte dalla lunghezza dell'estremità C-terminale (intracellulare): gli ultimi 312 amino acidi (a.a.) della forma più frequente, mGlu1-a (1199 a.a.), sono rimpiazzati da una diversa sequenza di 19 a.a. nel recettore mGlu1-b (906 a.a.), di 19 a.a. nel recettore mGlu1-c (897 a.a.) e 25 a.a. nell'isoforma mGlu1-d (912 a.a.). Pertanto, la lunghezza della sequenza comune è di 887 a.a.

Anche le isoforme umane di mGlu1 possono essere distinte dalla lunghezza dell'estremità C-terminale: gli ultimi 307 a.a. della forma più frequente, mGlu1-a (1194 a.a.), sono rimpiazzati da una diversa sequenza di 19



a.a. nel caso dell'isoforma mGlu1-b (906 a.a.) e di 21 a.a. per mGlu1-d. Pertanto, anche nel caso del recettore umano, la lunghezza della sequenza comune è di 887 a.a.

L'affinità verso il ligando e la capacità di stimolare il secondo messaggero della reazione a cascata sono gli stessi per i quattro sottotipi (Hermans e Challis, *Biochem. J.* 359: 465-484, 2001).

Circa il Gruppo I - mGlu5 (sia umano che del ratto), sono note solo due isoforme: "a" e "b". la seconda è più lunga della prima, a causa dell'inserimento di 32 amminoacidi nel dominio C-terminale distanti 50 a.a. dall'inizio del dominio stesso. Pertanto l'mGlu5-b umano è lungo 1212 a.a. mentre nell'isoforma "a" mancano gli a.a. dall'877 al 908 (l'a.a. 828 è il primo del dominio intracellulare). Nel ratto, l'mGlu5-b è lungo 1203 a.a., mentre nella forma "a" mancano gli a.a. dall'876 al 907 (l'a.a. 827 è il primo del dominio intracellulare). Non è stata riportata alcuna differenza funzionale tra i due sottotipi (Hermans e Challis, *Biochem. J.* 359: 465-484, 2001).

All'interno del Gruppo III, ciascun recettore mGlu possiede due sottotipi, "a" e "b". Non è stata trovata alcuna differenza funzionale tra le due specie di ciascun mGlu del Gruppo III.

Funzionalmente, il legame del glutammato ai recettori mGluR della classe I è il risultato di un'attivazione, mediata dalla proteina G, della fosfolipasi C e della rottura di fosfolipidi di membrana nei messaggeri chimici inositolo trifosfato e diacilglicerolo. L'inositolo trifosfato rilascia Ca^{2+} dalle riserve interne.

Il legame del glutammato ai recettori del Gruppo II e III induce un'inibizione, mediata dalla proteina G, dell'adenilato ciclasi. La diminuita attività

dell'adenilato ciclastasi causa una riduzione della produzione di adenosina monofosfato ciclico.

Di conseguenza, l'attivazione dei recettori del Gruppo I mGluR spesso media un'eccitazione od un aumento dell'eccitabilità dei neuroni, mentre l'attivazione dei recettori del Gruppo II e III mGluR generalmente media una riduzione della trasmissione sinaptica.

In passato è stata esaminata la funzione dei recettori glutamatergici nel percorso del riflesso della minzione mediante la somministrazione di farmaci che bloccano i recettori ionotropici del glutammato. Per esempio, l'MK 801, un bloccante non competitivo del recettore NMDA, quando somministrato per via endovenosa ha diminuito l'ampiezza delle contrazioni della vescica. L'MK 801 ha aumentato anche la soglia del volume di minzione in alcuni esperimenti, ma non in altri (deGroat WC, Booth AM, Yoshimura N. *Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease*. In: *Nervous control of the urogenital system*, Maggi CA Ed, Harwood Academic Publishers, 1993; pp 227-290).

La domanda WO 00/63166 riporta nuovi derivati triciclici dell'acido carbammico utili per il trattamento di diverse malattie, inclusa l'incontinenza urinaria. Tali molecole sono riportate come agonisti od antagonisti del recettore mGlu del Gruppo I ed il brevetto fornisce dati che mostrano esclusivamente la loro attività nei riguardi del recettore mGlu1.

La domanda WO 01/32632 riporta nuovi derivati della pirimidina utili per il trattamento di diverse malattie, inclusa l'incontinenza urinaria. Queste molecole sono descritte come antagonisti selettivi per il recettore mGlu1 con una selettività di almeno 10 volte superiore rispetto al recettore mGlu5.

La domanda WO 01/27070 riporta nuove bisarilacetammidi utili per il trattamento di diverse malattie, inclusa l'incontinenza urinaria. Queste molecole sono descritte come agonisti od antagonisti del recettore mGlu1.

Il brevetto US 6,369,222 descrive nuovi derivati della eterocicloazepinil-pirimidina utili per il trattamento di diverse malattie, inclusa l'incontinenza urinaria. Queste molecole sono riportate come antagonisti del recettore mGlu del Gruppo I ed il brevetto fornisce dati che mostrano esclusivamente la loro attività nei riguardi del recettore mGlu1.

Malgrado l'assenza di dati sperimentali, questa informazione suggerisce che gli antagonisti del recettore mGlu1 sono attivi sul tratto urinario inferiore.

Come indicato nella sezione sperimentale, noi abbiamo esaminato nel nostro laboratorio l'attività di due antagonisti del recettore mGlu 1, reperibili commercialmente, in un modello utile a determinare l'attività sul tratto urinario inferiore in confronto con un adatto campione di riferimento e non abbiamo trovato alcuna attività per queste molecole. Le molecole esaminate erano l'acido 1-ammino-1,5-indandicarbossilico (AIDA) e l'acido (S)- α -ammino-4-carbossi-2-metilbenzeneacetico (LY 367.385).

Al contrario, abbiamo sorprendentemente trovato una buona attività nei modelli farmacologici utilizzati, indicativa di effetti positivi sul tratto urinario inferiore, per gli antagonisti selettivi del recettore mGlu 5.

Tutti i risultati dettagliati, che costituiscono la base della presente domanda, sono riportati nella parte sperimentale.

RIASSUNTO DELL'INVENZIONE

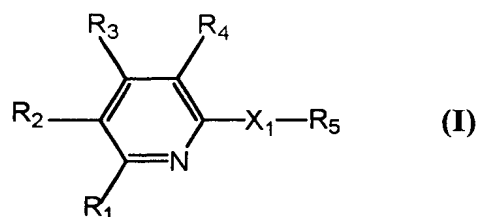
La presente invenzione si basa sui risultati dai noi trovati che dimostrano che:

- i) un composto che agisce funzionalmente come un antagonista selettivo e/o agonista inverso del recettore metabotropico del glutammato, mGlu5, inibisce il riflesso della minzione inducendo un blocco dose-dipendente e di lunga durata della contrattilità della vescica quando la vescica è riempita fino al volume soglia, senza influenzare l'ampiezza della contrazione della vescica quando cessa l'effetto (al contrario dei farmaci antimuscarinici);
- ii) un composto che agisce funzionalmente come un antagonista selettivo e/o agonista inverso del recettore metabotropico del glutammato, mGlu5, aumenta la capacità volumetrica della vescica, misurata in registrazioni cistometriche a dosi che non compromettono la contrattilità della vescica;
- iii) un composto che agisce funzionalmente come un antagonista selettivo e/o agonista inverso del recettore metabotropico del glutammato, mGlu5, aumenta l'intervallo di tempo tra una minzione e la successiva, misurato in registrazioni cistometriche.

La presente invenzione riguarda, quindi, l'uso di composti aventi affinità e selettività per il sottotipo mGlu5 dei recettori metabotropici per preparare un medicamento per il trattamento di disfunzioni neuromuscolari del tratto urinario inferiore, includendo senza limitazioni disuria, incontinenza urinaria ed enuresi.

In un suo aspetto, la presente invenzione riguarda l'uso di un composto di formula generale I





in cui

R_1 è idrogeno o un gruppo alchile inferiore, idrossialchile inferiore, amminoalchile inferiore, piperidino, carbossi, carbossi esterificato, carbossi amidato, alcossi inferiore, alogenoalchile inferiore, alogenoalcossi inferiore, ciano, alchinile, alcossi carbonile inferiore, dialchilammino inferiore, alchilamminocarbonile inferiore, trifluorometilfenilamminocarbonile, N-alchil(inferiore)-N-fenilcarbamoile, detti radicali N-alchil inferiore ed -N-fenile essendo non sostituiti o sostituiti, uno indipendentemente dall'altro, da un gruppo costituito da alchile inferiore, alcossi inferiore, alogeno e trifluorometile,

R_2 è idrogeno o un gruppo alchile inferiore, carbossi, carbossi esterificato, carbossi amidato, idrossialchile inferiore, idrossi, alcossi inferiore o alcanoli inferiori, alcossicarbonile inferiore, di-alchil(inferiore)-ammino-alcanoile inferiore, di-alchil(inferiore)-amminometile, 4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il-carbossi, 4-*ter*-butilossicarbonil-piperazin-1-il-carbossi, 4-(4-azido-2-idrossibenzoil)-piperazin-1-il-carbossi o 4-(4-azido-2-idrossi-3-iodobenzoil)-piperazin-1-il-carbossi,

R_3 è idrogeno o un gruppo alchile inferiore, carbossi, alcossi-carbonile inferiore, alchilcarbamoile inferiore, idrossialchile inferiore, dialchil(inferiore)-amminometile, morfolinocarbonile o 4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-il-carbossi,

R_4 è idrogeno od un gruppo alchile inferiore, idrossi, idrossialchile inferiore, amminoalchile inferiore, alchil-(inferiore)-amminoalchile inferiore, dialchil(inferiore)-amminoalchile inferiore, alchilene-(inferiore)-amminoalchile infe-

riore non sostituito o idrossi-sostituito, alchilene(inferiore)-amminoalchile inferiore, alcossi inferiore, alcanoilossi inferiore, amminoalcossi inferiore, alchile(inferiore)-amminoalcossi inferiore, dialchil(inferiore)-amminoalcossi inferiore, alcossicarbonile inferiore, carbossi-alchil(inferiore)carbonile, alcossi(inferiore)carbonile-alcossi inferiore, idrossialchile inferiore, m-idrossi-p-azidofenilcarbonilammino-alcossi(inferiore), amminoalcossi inferiore, ftalimmidoalcossi inferiore, alchilen(inferiore)-amminoalcossi inferiore non sostituito o sostituito da idrossi- o 2-osso-imidazolidin-1-ile, carbossi, carbossi esterificato o amidato, carbossialcossi inferiore o carbossialcossi inferiore esterificato, X_1 è un gruppo alchenilene inferiore, alogenoachenilene inferiore, alchinilene inferiore, alogenoalchinilene inferiore in cui ciascuno dei suddetti gruppi è legato attraverso atomi di carbonio vicinali insaturi o attraverso un gruppo azo ($-N=N-$), e

R_5 è un gruppo aromatico od eteroaromatico non sostituito o sostituito da uno o più sostituenti scelti fra idrossialchile inferiore, alcossicarbonile inferiore, alcanoile inferiore, trifluorometile, trifluorometossi, trimetilsililalchinile inferiore, azido, amminoalcossi inferiore, dialchil(inferiore)amminoalcossi inferiore, monoalogenobenzilammino, tienilmetilammino, tienilcarbonilammino, trifluorometilfenilamminocarbonile, tetrazolile, alcanoilammino inferiore, benzilcarbonilammino, alchil(inferiore)carbonilammino, alcossi(inferiore)carbonilamminocarbonilammino, alchil(inferiore)sulfonile, alchile inferiore, alogeno, alogenoalchile inferiore, alogenoalcossi inferiore, alchenile inferiore, alchinile inferiore, fenile non sostituito o sostituito da alchile inferiore, alcossi inferiore, alogeno e/o trifluorometile, alchinil(inferiore)fenile non sostituito o sostituito da alchile inferiore, alcossi inferiore, alogeno e/o trifluorometile, idrossi, idros-

sialchile inferiore, alcanoilossi(inferiore)alchile inferiore, alcossi inferiore, alchenilossi inferiore, alchilenediossi inferiore, alcanoilossi inferiore, ammino, alchilammino inferiore, alcanoilammino inferiore o N-alchil(inferiore)-N-alcanoil(inferiore)amminoalcossi inferiore, fenossi non sostituito o sostituito da alchile inferiore, alcossi inferiore, alogeno e/o trifluorometile, alcossi(inferiore)fenile non sostituito o sostituito da alchile inferiore, alcossi inferiore, alogeno e/o trifluorometile, acile, carbossi, carbossi esterificato, carbossi amidato, ciano, amminoalchile(inferiore)carbossi, amminoalchile(inferiore)-carbossi esterificato, amminoalchile(inferiore)carbossi amidato, alchil(inferiore)amminofosfono, alchil(inferiore)amminofosfono esterificato, nitro, ammino, alchilammino inferiore, dialchilammino inferiore, acilammino, N-acil-N-alchilammino inferiore, fenilammino, fenilalchilammino inferiore, cicloalchilalchilammino inferiore o eteroarilalchilammino inferiore ciascuno dei quali può essere non sostituito o sostituito da alchile inferiore, alcossi inferiore, alogeno e/o trifluorometile,

o di un enantiomero, diastereoisomero, N-ossido, forma cristallina, idrato, solvato, metabolita farmacologicamente attivo, profarmaco o un sale farmaceuticamente accettabile di un tale composto

per preparare un medicamento per il trattamento di disfunzioni neuromuscolari del tratto urinario inferiore.

I composti di formula I aventi gruppi basici possono formare sali di addizione acida ed i composti di formula I aventi gruppi acidi possono formare sali con le basi. I composti di formula I aventi gruppi basici ed anche almeno un gruppo acido possono anche formare sali interni.

Sono anche compresi nella presente invenzione sia sali parziali che totali, cioè sali con 1, 2 o 3, preferibilmente 2, equivalenti di base per mole di acido di formula I, o sali con 1, 2 o 3 equivalenti, preferibilmente 1 equivalente di acido per mole di base di formula I.

Per l'isolamento o la purificazione è anche possibile usare sali non accettabili farmaceuticamente. Terapeuticamente sono usati solo i sali farmaceuticamente accettabili non tossici e sono pertanto preferiti.

Nella presente descrizione alogeno indica fluoro, cloro, bromo o iodio.

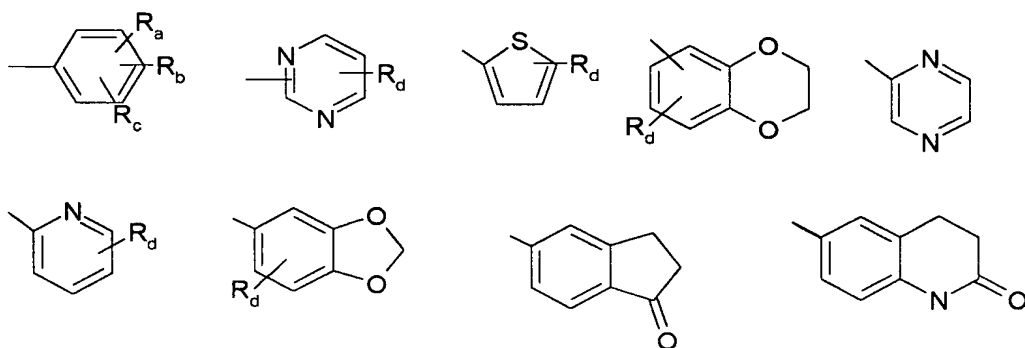
Quando X_1 rappresenta un gruppo alchenilene, è preferita la configurazione trans.

I composti preferiti di formula I sono quelli in cui X_1 rappresenta un gruppo alchenilene(C_{2-4}) o alchinilene(C_{2-4}) eventualmente sostituito da alogeno e legato tramite atomi di carbonio vicinali insaturi, R_1 è idrogeno, alchile(C_{1-4}), alcossi(C_{1-4}), idrossialchile(C_{1-4}), ciano, etinile, carbossi, alcossi(C_{1-4})carbonile, dialchil(C_{1-4})ammino, alchil(C_{1-6})amminocarbonile, trifluorometilfenilamminocarbonile, R_2 è idrogeno, idrossi, alchile(C_{1-4}), idrossialchile(C_{1-4}), alcossi(C_{1-4}), carbossi, alcanoilossi(C_{2-5}), alcossicarbonile(C_{1-4}), dialchil(C_{1-4})amminoalcanoil(C_{1-4}), dialchil(C_{1-4})amminometile, 4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il-carbossi, 4-ter-butilossicarbonil-piperazin-1-il-carbossi, 4-(4-azido-2-idrossibenzoil)-piperazin-1-il-carbossi o 4-(4-azido-2-idrossi-3-iodobenzoil)-piperazin-1-il-carbossi, R_3 è idrogeno, alchile(C_{1-4}), carbossilalcossi(C_{1-4})carbonile, alchil(C_{1-4}) carbamoile, idrossialchile(C_{1-4}), dialchil(C_{1-4})amminometile, morfolinocarbonil o 4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il-carbossi.



R_4 è idrogeno, idrossi, alcossi(C_{1-4}), carbossilalcanoil(C_{2-5}) ossi, alcossi(C_{1-4})carbonile, amminoalcossi(C_{1-4}), dialchil(C_{1-4})amminoalcossi(C_{1-4}), dialchil(C_{1-4})amminoalchil(C_{1-4}), carbossialchil(C_{1-4})carbonile, alcossi(C_{1-4})carbonilalcossi(C_{1-4}), idrossialchile(C_{1-4}), dialchil(C_{1-4})amminoalcossi(C_{1-4}), m-idrossi-p-azidofenilcarbonilammino alcossi(C_{1-4}) e

R_5 è un gruppo di formula



in cui

R_a e R_b , indipendentemente l'uno dall'altro, sono idrogeno, idrossi, alogeno, nitro, ciano, carbossi, alchile(C_{1-4}), alcossi(C_{1-4}), idrossialchil(C_{1-4}), alcossi(C_{1-4})carbonile, alcanoile(C_{2-7}), alcanoil(C_{2-5})ossi, alcanoil(C_{2-5})ossialchile(C_{1-4}), trifluorometile, trifluorometossi, trimetilsililetinile, alchinile(C_{2-5}), ammino, azido, amminoalcossi(C_{1-4}), alcanoil(C_{2-5})amminoalcossi(C_{1-4}), alchil(C_{1-4})amminoalcossi(C_{1-4}), dialchil(C_{1-4})amminoalcossi(C_{1-4}), alchil(C_{1-4})ammino, dialchil(C_{1-4})ammino, monoalobenzilammino, tienilmetilammino, tienilcarbonilammino, trifluorometilfenilamminocarbonile, tetrazolile, alcanoil(C_{2-5})ammino, benzilcarbonilammino, alchil(C_{1-4})amminocarbonilammino alcossi(C_{1-4})carbonilamminocarbonilammino o alchil(C_{1-4})sulfonile,

R_c è idrogeno, fluoro, cloro, bromo, idrossi, alchile(C_{1-4}), alcanoil(C_{2-5})ossi, alcossi(C_{1-4}) o ciano, e

R_d è idrogeno, alogeno o alchile(C₁₋₄).

I composti di formula I maggiormente preferiti sono quelli in cui X₁ è come definito sopra e

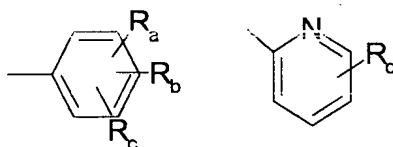
R₁ è idrogeno, alchile(C₁₋₄), alcossi(C₁₋₄), ciano, etinil o dialchil(C₁₋₄)ammino,

R₂ è idrogeno, idrossi, carbossi, alcossi(C₁₋₄)carbonile, dialchil(C₁₋₄)ammino-metile, 4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il-carbossi, 4-*ter*-butilossicarbonil-piperazin-1-il-carbossile, 4-(4-azido-2-idrossibenzoil)-piperazin-1-il-carbossi o 4-(4-azido-2-idrossi-3-iodobenzoil)-piperazin-1-il-carbossi,

R₃ è come definito più sopra,

R₄ è idrogeno, idrossi, carbossile, alcanoil(C₂₋₅)ossi, alcossi(C₁₋₄)carbonile, amminoalcossi(C₁₋₄), dialchil(C₁₋₄)amminoalcossi(C₁₋₄), dialchil(C₁₋₄)amminoalchile(C₁₋₄) o idrossialchile(C₁₋₄), e

R₅ è un gruppo di formula



in cui

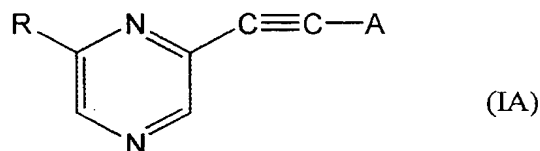
R_a ed R_b, indipendentemente l'uno dall'altro, sono idrogeno, alogeno, nitro, ciano, alchile(C₁₋₄), alcossi(C₁₋₄), trifluorometile, trifluorometossi o alchinile (C₂₋₅), e

R_c ed R_d sono come definiti più sopra.

Maggiormente preferiti sono la 2-metil-6-(feniletinil)piridina (MPEP) e la 2-metil-6-(2-feniletetil)piridina (SIB 1893).

I composti di formula I possono essere preparati come descritto in WO 99/02497.

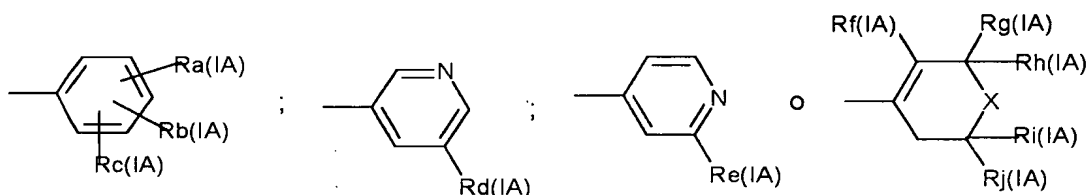
In un suo altro aspetto, la presente invenzione riguarda l'uso di un composto di formula generale IA



in cui

R è un atomo di idrogeno od un gruppo alchile(C₁₋₄), e

A è un gruppo di formula



in cui

ciascuno di Ra(IA), Rb(IA) e Rc(IA) è, indipendentemente dagli altri, un atomo di idrogeno o di alogeno od un gruppo alchile(C₁₋₄), alcossi(C₁₋₄), idrossi, idrossialchile(C₁₋₄) o ciano,

Rd(IA) è un atomo di alogeno od un gruppo ciano,

Re(IA) è idrossi, alchile(C₁₋₄) o alcossi(C₁₋₄),

Rf(IA) è un atomo di idrogeno od un gruppo alchile(C₁₋₄),

o ciascuno di Rg(IA) e Rh(IA) è un atomo di idrogeno o Rg(IA) e Rh(IA), insieme, sono un gruppo di formula =O, =CH-CN, =N-OH, =N-O-alchile(C₁₋₄), =CH-PO₃[alchile(C₁₋₄)]₂, =CH-CO-alcossi(C₁₋₄) o =CH-CO-NRk(IA)Ri(IA),

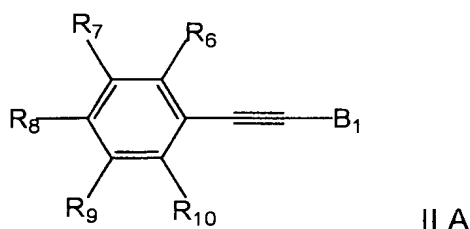
Rk(IA) e Ri(IA) rappresentando, indipendentemente l'uno dall'altro, un atomo di idrogeno, un gruppo alchile (C₁₋₄) o fenile,

ciascuno di Ri(IA) e Rj(IA) è, indipendentemente l'uno dall'altro, un atomo d'idrogeno, un gruppo alchile(C₁₋₄) o fenile, e

X è un gruppo metilenico, dimetilenico o trimetilenico od un gruppo CHR_m , R_m essendo idrossi, alchile(C_{1-4}), alcossi(C_{1-4}), idrossialchile(C_{1-4}), alcossi(C_{1-4})-alchile(C_{1-4}), alcossi(C_{1-4})carbonile, carbamoile, alchil(C_{1-4})carbamoile, fenile, piridile, tienile o $(\text{R}_n, \text{Ro})\text{N}$ -alchile(C_{1-4}), R_n essendo idrogeno, alchile(C_{1-4}), alcanoile(C_{1-4}) o benzoile ed Ro essendo idrogeno o alchile(C_{1-4}), o, se $\text{R}_g(\text{IA})$ e $\text{Rh}(\text{IA})$ sono entrambi atomi d'idrogeno, X può anche essere NR_p , R_p essendo alcossi(C_{1-4})carbonile, benzilossicarbonile, benzoile, tienile, alcanoile(C_{1-4}), carbamoile, mono- o di-alchil(C_{1-4})carbamoile o fenilcarbamoile, ciascun anello fenilico in R_p essendo, eventualmente, mono- o disostituito da alogeno, ciano, alchile(C_{1-4}) o alcossi(C_{1-4}), o di un enantiomero, diastereomero, N-ossido, forma cristallina, idrato, solvato, metabolita farmacologicamente attivo, profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile di tale composto, per preparare un medicamento per il trattamento di disfunzioni neuromuscolari del tratto urinario inferiore.

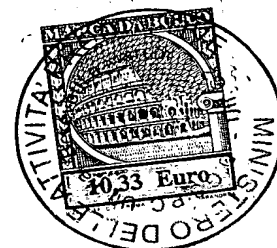
I composti di formula Ia possono essere sintetizzati come descritto in WO 02/062323.

In un suo ulteriore aspetto, la presente invenzione riguarda l'uso di un composto di formula generale IIA



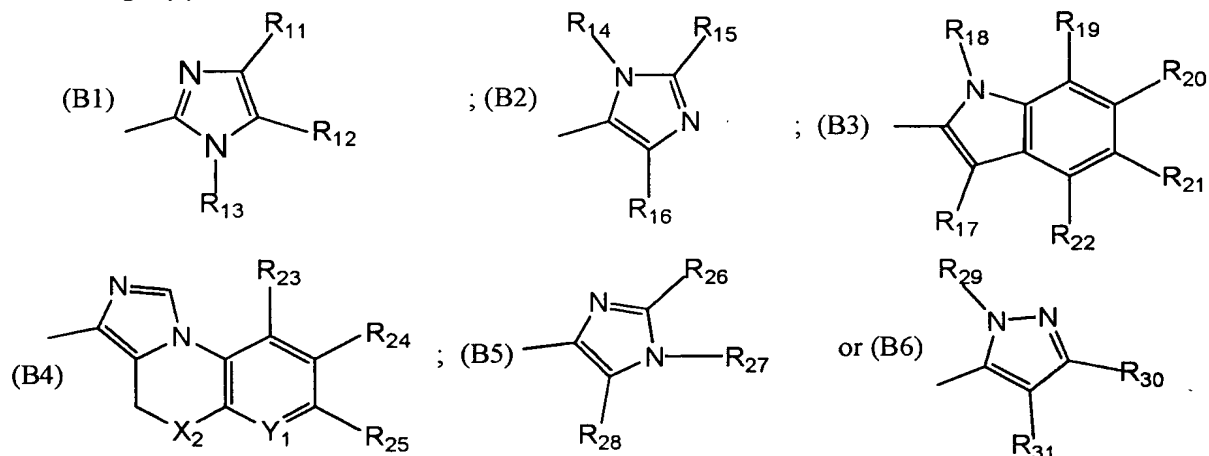
in cui

R_6 , R_7 , R_8 , R_9 e R_{10} sono, indipendentemente l'uno dall'altro, un atomo d'idrogeno od un gruppo alchilico inferiore, alcossi inferiore, $-(\text{CH}_2)_n$ -alogeno,



$-(CH_2)_n-NR_e(IIA)R_f(IIA)$, $-(CH_2)_n-N(R_e(IIA))-C(O)-$ alchile(inferiore), arile o eteroarile non sostituito o sostituito da uno o più residui di alchilici inferiori,

B_1 è un gruppo di formula



in cui

R_{11} è un atomo d'idrogeno o d'alogeno, od un gruppo alchilico inferiore od un gruppo di formula $-(CH_2)_n-C(O)OR$,

R_{12} è un atomo d'idrogeno o d'alogeno, od un gruppo nitro od alchilico inferiore, od un gruppo di formula $-(CH_2)_n-C(O)OR_f(IIA)$, od un gruppo eteroarile non sostituito o sostituito da un gruppo alchile inferiore o cicloalchile,

R_{13} è un atomo d'idrogeno, un gruppo alchilico inferiore o arilico, od un gruppo di formula $-(CH_2)_n-OH$ o $-(CH_2)_n-C(O)OR_g(IIA)$,

R_{14} è un gruppo alchilico inferiore,

R_{15} è un atomo d'idrogeno o d'alogeno, od un gruppo alchilico inferiore,

R_{16} è un atomo d'idrogeno od un gruppo alchilico inferiore,

R_{17} è un gruppo di formula $-(CH_2)_n-N(R_e(IIA))-C(O)-$ alchile inferiore,

R_{18} è un atomo d'idrogeno od un gruppo alchilico inferiore,

ciascuno di R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} e R_{25} significa, indipendentemente l'uno dall'altro, un atomo d'idrogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore, od un gruppo di formula $-(CH_2)_n$ -alogeno,

R_{26} è un atomo d'idrogeno od un gruppo alchilico inferiore,

R_{27} è un atomo d'idrogeno od un gruppo alchilico inferiore non sostituito o sostituito da uno o più atomi d'alogeno o gruppi idrossi,

R_{28} è un atomo d'idrogeno od un gruppo alchile inferiore, alcanoile inferiore o nitro,

ciascuno di R_{29} , R_{30} e R_{31} significa, indipendentemente l'uno dall'altro, idrogeno od alchile inferiore,

R_e (IIA), R_f (IIA) ed R_g (IIA) sono, l'uno indipendentemente dall'altro, un atomo d'idrogeno od un gruppo alchile inferiore,

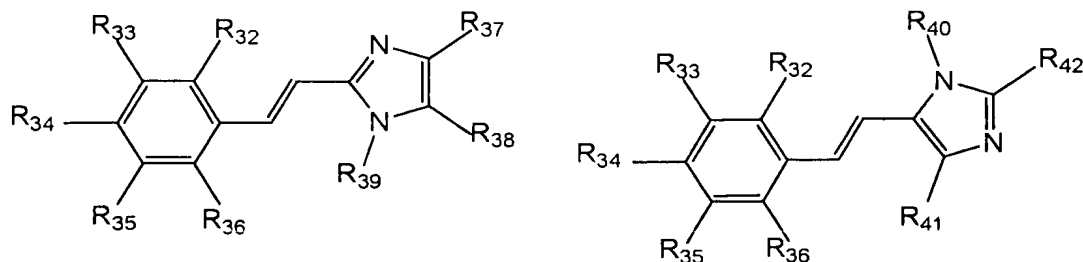
n è 0 od un numero intero da 1 a 6,

X_2 è $-CH_2-$, $-O-$ o $-S-$, e

Y_1 è $-CH=$ o $-N=$,

o di un enantiomero, diastereomero, N-ossido, forma cristallina, idrato, solvato, metabolita farmacologicamente attivo, profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile di tale composto, per preparare un medicamento per il trattamento di disfunzioni neuromuscolari del tratto urinario inferiore.

In un suo aspetto ancora, la presente invenzione riguarda l'uso di un composto di formula generale IIB e IIC



IIB

IIC

in cui

ciascun R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} e R_{36} è, indipendentemente l'uno dall'altro, un atomo d'idrogeno od alchile inferiore, alcossi inferiore, $-(CH_2)_n$ -alogeno, $-(CH_2)_n-NR_e(IIB)R_f(IIB)$, $-(CH_2)_n-N(R_e(IIB))-C(O)$ -alchile inferiore, arile o eteroarile non sostituito o sostituito da uno o più residui alchilici inferiori;

R_{37} è un atomo d'idrogeno o d'alogeno, od un gruppo alchilico inferiore od un gruppo di formula $-(CH_2)_n-C(O)OR_e(IIB)$,

R_{38} è un atomo d'idrogeno o d'alogeno, alchile inferiore o nitro, un gruppo di formula $-(CH_2)_n-C(O)OR_f(IIB)$, od un gruppo eteroarilico non sostituito o sostituito da un gruppo alchilico inferiore o cicloalchilico, e

R_{39} è un atomo d'idrogeno od un gruppo alchilico inferiore o arilico, od un gruppo di formula $-(CH_2)_n-OH$ o $-(CH_2)_n-C(O)OR_g(IIB)$,

R_{40} è un un gruppo alchilico inferiore,

R_{41} è un atomo d'idrogeno o d'alogeno, od un gruppo alchilico inferiore, e

R_{42} è un atomo d'idrogeno od un gruppo alchilico inferiore,

ciascuno $R_e(IIB)$, $R_f(IIB)$ ed $R_g(IIB)$ essendo, indipendentemente l'uno dall'altro, un atomo d'idrogeno od un gruppo alchilico inferiore,

n è 0 od un numero intero da 1 a 6,

o di un enantiomero, diastereomero, N-ossido, forma cristallina, idrato, solvato, metabolita farmacologicamente attivo, profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile di tale composto, per preparare un medicamento per il trattamento di disfunzioni neuromuscolari del tratto urinario inferiore.

Esempi di composti di formula IIA in cui B_1 è $B1$ sono

1-metil-2-feniletinil-1H-imidazolo,

2-(5-nitro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-etanolo,

2-feniletinil-1H-imidazolo,

5-(3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-3-metil-[1,2,4]ossadiazolo, e

3-ciclopropil-5-(3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-[1,2,4]ossadiazolo

Ulteriormente preferiti sono i composti di formula IIA in cui B₁ è B2.

Un esempio di tale composto è l'1-metil-5-feniletinil-1H-imidazolo.

Anche preferiti sono i composti di formula IIA, dove B₁ è B3.

Un esempio di tale composto è l'N-[2-(5-metossi-2-feniletinil-1H-indol-3-il)-etil]acetamide.

Composti preferiti di formula IIA sono anche quelli in cui B₁ è B4.

I seguenti sono esempi di tali composti:

3-feniletinil-4H-5-tia-2,6,9b-triaza-ciclopenta[a]naftalene, e

3-feniletinil-4H-5-ossa-2,9b-diaza-ciclopenta[a]naftalene.

Ulteriormente preferiti sono composti di formula IIA in cui B₁ è B5.

Esempi di tali composti sono:

1-cloro-3-(2-metil-5-nitro-4-feniletinil-imidazol-1-il)-propan-2-olo,

4-feniletinil-1H-imidazolo,

1-metil-4-feniletinil-1H-imidazolo, e

1,2-dimetil-5-nitro-4-feniletinil-1H-imidazolo.

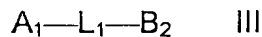
Preferiti sono anche i composti di formula IIA in cui B₁ è B6.

Un esempio di tale composto è l'1,3-dimetil-5-feniletinil-1H-pirazolo.

I composti di formula IIA, IIB e IIC possono essere preparati come descritto in WO 02/46166.

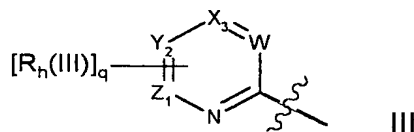
In un suo ulteriore aspetto, la presente invenzione riguarda l'uso di un composto di formula generale III





in cui:

A_1 è un anello di 5-, 6- o 7-membri avente la formula:



in cui

almeno uno fra W, X_3 , Y_2 e Z_1 è un gruppo $(CR_h(III))_p$, in cui p è 0, 1 o 2, e ciascuno dei rimanenti W, X_3 , Y_2 e Z_1 è, indipendentemente l'uno dall'altro, O, N, o S,

ciascun $R_h(III)$, indipendentemente l'uno dall'altro, un atomo d'alogeno, un gruppo idrocarbile sostituito o non sostituito, un gruppo arile sostituito o non sostituito, o un gruppo eterociclico sostituito o non sostituito, alcossi inferiore sostituito o non sostituito, alchil(inferiore)carbonilossi, carbossi, carbossi esterificato, carbossi amicato, alchiltio inferiore sostituito o non sostituito, cicloalchile sostituito o non sostituito, mercapto, nitro, carbossile, carbammato, carbossammide, idrossi, estere, ciano, ammina, ammidina, ammido, sulfonile o sulfonammide o N-alchil(inferiore)-N-fenil-carbamoile, detti radicali N-alchile inferiore ed N-fenile essendo non sostituiti o sostituiti, uno indipendentemente dall'altro, da un gruppo alchile inferiore, alcossi inferiore, alogeno e trifluorometile

q è 0, 1, 2 o 3,

L_1 è un gruppo alchenile sostituito o non sostituito, alchinile o azo, e

B_2 è un gruppo idrocarbile sostituito o non sostituito, cicloidrocarbile sostituito o non sostituito, un gruppo eterociclo sostituito o non sostituito eventual-

mente contenente uno o più doppi legami, o un gruppo arilico sostituito o non sostituito,

o di un enantiomero, diastereomero, N-ossido, forma cristallina, idrato, solvato, metabolita farmacologicamente attivo, profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile di tale composto,

per preparare un medicamento per il trattamento di disfunzioni neuromuscolari del tratto urinario inferiore.

Composti di formula III possono essere preparati come descritto in WO 01/16121.

Secondo la presente invenzione, A_1 è una porzione eterociclica insatura a 5, 6 o 7 membri, contenente un anello avente almeno un atomo di azoto situato sull'anello in una posizione adiacente ad un atomo di carbonio che porta una porzione di legame come un sostituyente. Inoltre, l'anello contiene 3, 4 o 5 atomi variabili indipendentemente, scelti fra carbonio, azoto, zolfo e ossigeno. Quindi, A_1 può essere piridinile, imidazolile, piridazinile, pirimidinile, pirazolile, pirazinile, triazolile, triazinile, tetrazolile, tetrazinile, isossazolile, ossazolile, ossadiazolile, ossatriazolile, ossadiazinile, isotiazolile, tiazolile, diossazolile, ossatiazolile, ossatiazinile, azepinile, diazepinile e simili. L'esperto del ramo si renderà conto che per una singola formula chimica esistono molteplici isomeri, ciascuna delle possibili forme isomeriche delle varie formule empiriche qui esposte sono parte dell'invenzione. Quando un atomo di un anello variabile è carbonio, esso porta un idrogeno o è eventualmente sostituito da alogeno, idrocarbile sostituito o non sostituito, arile sostituito o non sostituito, tiolo, nitro, carbossile, estere, ciano, ammina, ammido, carbossamide, ammidina, ammido, sulfonammide e simili, con le forme di realizza-

zione attualmente preferite non aventi alcun sostituyente (cioè q è 0) o recanti i seguenti sostituenti: alogeno, alchile contenente da uno a quattro atomi di carbonio, fluoroalchile contenente da uno a quattro atomi di carbonio, arile ed ammino. La sostituzione nella posizione Z_1 dell'anello è attualmente preferita.

Secondo una forma di realizzazione dell'invenzione, A_1 è un anello a 5, 6 o 7 membri contenente, come membri dell'anello, un atomo di azoto ed un atomo di zolfo. Le porzioni contemplate per l'uso da questa forma di realizzazione dell'invenzione includono quelle in cui A_1 è isotiazol-3-il(1,2-tiazol-3-ile), tiazol-4-il(1,3-tiazol-4-ile), tiazol-2-il(1,3-tiazol-2-ile), 1,2-tiazin-3-ile, 1,3-tiazin-4-ile, 1,4-tiazin-3-ile, 1,3-tiazin-2-ile, tiazepinile e simili. Le porzioni attualmente preferite includono quelle in cui A_1 è isotiazol-3-il(1,2-tiazol-3-ile), tiazol-4-il(1,3-tiazol-4-ile) e tiazol-2-il(1,3-tiazol-2-ile).

Secondo un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, A_1 è un anello di 5, 6 o 7 membri contenente, come membri dell'anello, un atomo di azoto ed un atomo di ossigeno. Le porzioni contemplate da tale forma di realizzazione dell'invenzione includono quelle in cui A_1 è 1,2-ossazin-3-ile, 1,3-ossazin-4-ile, 1,4-ossazin-3-ile, 1,3-ossazin-2-ile, ossazol-2-ile, isossazol-3-ile, ossazol-4-ile, ossazepinile e simili. Le porzioni attualmente preferite includono quelle in cui A_1 è ossazol-2-ile, isossazol-3-ile e ossazol-4-ile.

Secondo un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, A_1 è un anello di 5, 6 o 7 membri contenente, come membro dell'anello, un atomo di azoto. Le porzioni contemplate da tale forma di realizzazione dell'invenzione includono quelle in cui A_1 è 2-piridinile e 2-pirrolile.

Secondo un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, A_1 è un anello di 5, 6 o 7 membri contenente, come membri dell'anello, due atomi di azoto. Le

porzioni contemplate da tale forma di realizzazione dell'invenzione includono quelle in cui A_1 è 3-piridazinil(1,2-diazin-3-ile), pirimidin-4-il(1,3-diazin-4-ile), pirazin-3-il(1,4-diazin-3-ile), pirimidin-2-il(1,3-diazin-2-ile), pyrazol-3-il(1,2-diazol-3-ile), imidazol-4-il(1,3-isodiazol-4-ile), imidazol-2-il(1,3-isodiazol-2-ile), diazepinile e simili. Le porzioni attualmente preferite includono quelle in cui A_1 è 3-piridazinil(1,2-diazin-3-ile), pirimidin-4-il(1,3-diazin-4-ile), pirazin-3-il(1,4-diazin-3-ile), pirimidin-2-il(1,3-diazin-2-ile), 1,3-isodiazol-4-ile e 1,3-isodiazol-2-ile.

Secondo un'altra forma ancora di realizzazione dell'invenzione, A_1 è un anello di 5, 6 o 7 membri contenente, come membri dell'anello, tre atomi di azoto. Le porzioni contemplate da tale forma di realizzazione dell'invenzione includono quelle in cui A_1 è 1,2,3-triazin-4-ile, 1,2,4-triazin-6-ile, 1,2,4-triazin-3-ile, 1,2,4-triazin-5-ile, 1,3,5-triazin-2-ile, 1,2,3-triazol-4-ile, 1,2,4-triazol-3-ile, triazepinile e simili. Attualmente le porzioni preferite includono quelle in cui A_1 è 1,2,3-triazin-4-ile, 1,2,4-triazin-6-ile, 1,2,4-triazin-3-ile, 1,2,4-triazin-5-ile, 1,3,5-triazin-2-ile, 1,2,3-triazol-4-ile, 1,2,4-triazol-3-ile.

Secondo un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, A_1 è un anello di 5, 6 o 7 membri contenente, come membri dell'anello, quattro atomi di azoto. Le porzioni contemplate per l'uso nella pratica dell'invenzione includono quelle in cui A_1 è tetrazin-2-ile, tetrazin-3-ile, tetrazin-5-ile, tetrazolile, tetrazezinile e simili. Le porzioni attualmente preferite includono quelle in cui A_1 è tetrazolile.

Secondo un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, A_1 è un anello di 5, 6 o 7 membri contenente, come membri dell'anello, un atomo di zolfo e due atomi di azoto. Le porzioni contemplate da questa forma di realizzazione



dell'invenzione includono quelle in cui A_1 è 1,2,6-tiadiazin-3-ile, 1,2,5-tiadiazin-3-ile, 1,2,4-tiadiazin-3-ile, 1,2,5-tiadiazin-4-ile, 1,2,3-tiadiazin-4-ile, 1,3,4-tiadiazin-5-ile, 1,3,4-tiadiazin-2-ile, 1,2,4-tiadiazin-5-ile, 1,3,5-tiadiazin-4-ile, 1,3,5-tiadiazin-2-ile, 1,2,4-tiadiazol-3-ile, 1,2,3-tiadiazol-4-ile, 1,3,4-tiadiazol-2-ile, 1,2,5-tiadiazol-3-ile, 1,2,4-tiadiazol-5-ile, tiadiazepinile e simili. Attualmente le porzioni preferite includono quelle in cui A_1 è 1,2,4-tiadiazol-3-ile, 1,2,3-tiadiazol-4-ile, 1,3,4-tiadiazol-2-ile, 1,2,5-tiadiazol-3-ile e 1,2,4-tiadiazol-5-ile.

Secondo un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, A_1 è un anello di 5, 6 o 7 membri contenente, come membri dell'anello, un atomo di ossigeno e due atomi di azoto. Le porzioni contemplate da tale forma di realizzazione dell'invenzione includono quelle in cui A_1 è 1,2,6-ossadiazin-3-ile, 1,2,5-ossadiazin-3-ile, 1,2,4-ossadiazin-3-ile, 1,2,5-ossadiazin-4-ile, 1,2,3-ossadiazin-4-ile, 1,3,4-ossadiazin-5-ile, 1,3,4-ossadiazin-2-ile, 1,2,4-ossadiazin-5-ile, 1,3,5-ossadiazin-4-ile, 1,3,5-ossadiazin-2-ile, 1,2,4-ossadiazol-3-ile, 1,2,3-ossadiazol-4-ile, 1,3,4-ossadiazol-2-ile, 1,2,5-ossadiazol-3-ile, 1,2,4-ossadiazol-5-ile, ossadiazepinile e simili. Attualmente le porzioni preferite includono quelle in cui A_1 è 1,2,4-ossadiazol-3-ile, 1,2,3-ossadiazol-4-ile, 1,3,4-ossadiazol-2-ile, 1,2,5-ossadiazol-3-ile e 1,2,4-ossadiazol-5-ile.

Secondo un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, A_1 è un anello di 5, 6 o 7 membri contenente come membri dell'anello, da uno a sei atomi di azoto, e/o da uno a sei atomi di carbonio, e/o da zero a cinque atomi di zolfo, e/o da zero a cinque atomi di ossigeno.

Inoltre, secondo la presente invenzione, L_1 è una porzione di legame che collega le porzioni A_1 e B_2 . L_1 è scelto fra le porzioni alchenileniche sostituite

o non sostituite, le porzioni alchinileniche o le porzioni azo. I composti preferiti secondo la presente invenzione sono quelli in cui L_1 è una porzione alchenilenica o alchinilenica contenente due atomi di carbonio, essendo l'alchinilene il più preferito.

Inoltre, secondo la presente invenzione, B_2 è una porzione legata alla porzione A_1 attraverso la porzione ponte L_1 . I radicali contemplati per l'uso nell'invenzione sono quelli in cui B_2 è idrocarbile sostituito o non sostituito, cicloidrocarbile sostituito o non sostituito, eterociclo sostituito o non sostituito eventualmente contenente uno o più doppi legami, arile sostituito o non sostituito e simili.

I composti attualmente preferiti secondo la presente invenzione sono quelli in cui B_2 è un idrocarbile sostituito o non sostituito scelto fra porzioni alchiliche sostituite o non sostituite, porzioni alcheniliche, porzioni dialcheniliche, porzioni trialcheniliche, porzioni alchiniliche, porzioni alcadiiniliche, porzioni alcatriniiliche, alcheniliche porzioni, porzioni alcadieniliche, porzioni alchediiniiliche e simili.

Ulteriori composti preferiti secondo la presente invenzione sono quelli in cui B_2 è un cicloidrocarbile sostituito o non sostituito scelto fra porzioni cicloalchiliche sostituite o non sostituite, porzioni cicloalcheniliche, porzioni cicloalcadieniliche, porzioni cicloalcatriniiliche, porzioni cicloalchiniliche, porzioni cicloalcadiiniiliche, porzioni alifatiche bicicliche in cui i due anelli hanno due atomi in comune e simili. Composti specialmente preferiti sono quelli in cui B_2 è cicloalchile e cicloalchenile aventi da 4 a circa 8 atomi di carbonio. Esempi di tali composti includono ciclopropanile, ciclopentenile e cicloesenile. Specialmente preferiti sono anche le porzioni alifatiche bicicliche in cui i due

anelli hanno due atomi in comune, gli esempi di tali composti includono indenile, diidroindenile, naftalenile e diidronaftalenile.

Altri composti preferiti secondo la presente invenzione sono quelli in cui B_2 è un eterociclo sostituito o non sostituito, eventualmente contenente uno o più doppi legami. Esempi di tali composti comprendono piridile, tiazolile, furile, diidropiranile, diidrotiopiranile, piperidinile, isossazolile, piridazinile, pirimidinile, pirazinile e simili. Preferiti sono anche i composti in cui B_2 è un arile sostituito o non sostituito. Specialmente preferiti sono i composti in cui i sostituenti sono arile ed eterociclo, eventualmente recanti altri sostituenti come qui descritto, metile, trifluorometile, ciclopropile, alcossi, alogeno e ciano. Preferiti sono anche i composti in cui B_2 è una porzione eterociclica biciclica in cui i due anelli hanno due atomi in comune. Composti esemplificativi includono indolile ed isochinolinile.

I composti di formula III più preferiti sono:

3-(2-metiltiazol-4-il)etinilpiridina (MTEP)

2-metil-4-[(E)-2-feniletenil]-1,3-tiazolo

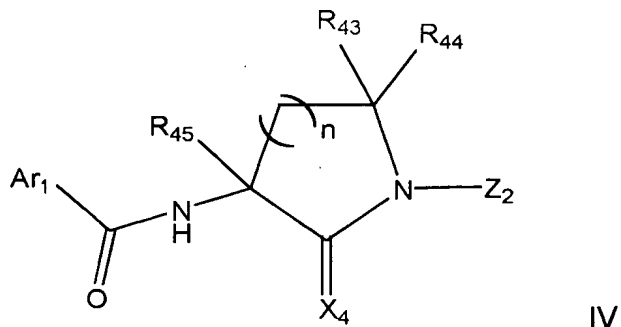
4-(2-pirimidiniletinil)isochinolina

2-(3,4-diidro-2-naftaleniletinil)piridina

4,6-dimetil-2-(feniletinil)pirimidina

2-(1-ciclopenten-1-iletinil)-6-metilpiridina.

In un suo ulteriore aspetto, la presente invenzione riguarda l'uso di un composto di formula generale IV



in cui,

n è 0, 1 o 2,

X_4 è O, S, NH, o NOH,

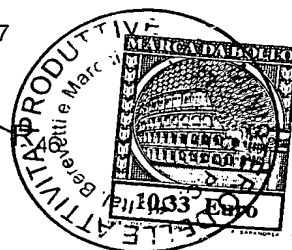
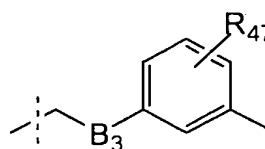
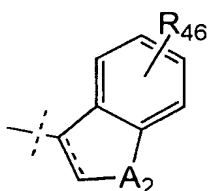
R_{43} ed R_{44} , indipendentemente l'uno dall'altro, sono H, CN, $COOR_i(IV)$, $CONHR_i(IV)$, alchile(C_{1-6}), tetrazolo, o R_{43} ed R_{44} insieme rappresentano " $=O$ ",

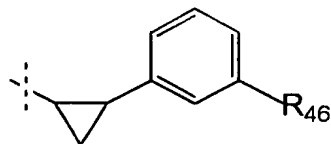
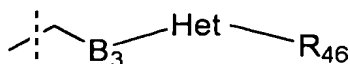
$R_i(IV)$ è un atomo d'idrogeno od un radicale alchilico (C_{1-6}),

R_{45} è alchile(C_{1-6}), alchenile(C_{2-6}), cicloalchile(C_{3-6}), $-CH_2OH$, $-CH_2O$ -alchile, $-COOH$,

Ar_1 è un gruppo aromatico o un gruppo eteroaromatico non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti scelti dal gruppo comprendente alchil(C_{1-6})ammino, dialchil(C_{1-6})ammino, alcossi (C_{1-6}), carbossi, idrossi, ciano, alogeno, trifluorometile, nitro, ammino, acilammino (C_{1-6}), alchiltio (C_{1-6}), idrossi, alchil(C_{1-6}), alchil(C_{1-6})sulfonil, alogenoalchile (C_{1-6}),

Z_2 è un gruppo di formula





in cui,

R_{46} ed R_{47} , indipendentemente l'uno dall'altro, sono H, alogeno, alcossi(C_{1-6}), OAr_1 , alchile(C_{1-6}), $-CF_3$, $COOR_i(IV)$, $CONHR_i(IV)$, $-CN$, $-OH$, $COR_i(IV)$, $-S$ -alchile(C_{1-6}), $-SO_2$ alchile(C_{1-6}), in cui $R_i(IV)$ è come definito sopra;

A_2 è un atomo di ossigeno o zolfo od un gruppo di formula CH_2 , NH , $NR_i(IV)$, SO , SO_2 , CH_2-CH_2 , CH_2O , $CHOH$, $C(O)$, in cui $R_i(IV)$ è come definito sopra;

B_3 è CHR_i , $C(R_i)_2$, alchile(C_{1-6}), $C(O)$, $-CHOH$, $-CH_2-O$, $-CH=CH$, $CH_2-C(O)$, CH_2-S , $CH_2-S(O)$, CH_2-SO_2 , $-CHCO_2R_i$, o $-CH-N(R_i(IV))_2$, in cui $R_i(IV)$ è come definito sopra;

Het è un gruppo eterociclico, quale furano, tiofene, o piridina,

o di un enantiomero, diastereomero, N-ossido, forma cristallina, idrato, solvato, metabolita farmacologicamente attivo, profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile di tale composto,

per preparare un medicamento per il trattamento di una disfunzione neuromuscolare del tratto urinario inferiore.

Molecole preferite sono:

3-[(3-bromobenzoyl)ammino]-1-(1-indanil)-3-metilpirrolidin-2-one,

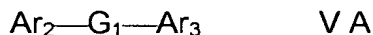
3-[(3-clorobenzoyl)ammino]-1-(3-clorofenetil)-3-metilpirrolidin-2-tione,

3-[(3-clorobenzoyl)ammino]-1-(1-indanil)-3-metilpirrolidin-2-tione, e

3-[(6-cloropiridin-2-il)carbrossamido]-1-(1-indanil)-3-metilpirrolidin-2-tione.

I composti di formula IV possono essere preparati come descritto in WO 00/69816.

In un suo ulteriore aspetto, la presente invenzione riguarda l'uso di un composto di formula generale V A



in cui

Ar₂ è un gruppo eteroarilico,

Ar₃ è un gruppo arilico, e

Ar₂ ed Ar₃ sono eventualmente sostituiti con uno o più sostituenti scelti dal gruppo comprendente -F, -Cl, -Br, -I, -OR_j(VA), -SR_j(VA), -SOR_j(VA), -SO₂R_j(VA), -SO₂NR_j(VA)R_k(VA), -OCOR_j(VA), -OCONR_j(VA)R_k(VA), -NR_j(VA)COR_k(VA), -NR_j(VA)CO₂R_k(VA), -CN, -NO₂, -CO₂R_j(VA), -CONR_j(VA)R_k(VA), -C(O)R_j(VA), -CH(OR_j(VA))R_k(VA), -CH₂(OR_j(VA)-R_j(VA), e -A₃-(CH₂)_n-NR_j(VA)R_k(VA), in cui R_j(VA) o R_k(VA) è scelto dal gruppo comprendente H, CF₃, alchile C₁₋₁₀, cicloalchile, alchilarile, alchileteroarile, eterocicloalchile, arile, ed in cui R_j(VA) e R_k(VA) insieme, formano un anello, ed A₃ è CH₂, O, NH, S, SO, SO₂, ed n è 1, 2, 3, o 4,

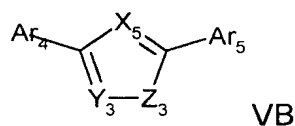
G₁ è un atomo di ossigeno o di zolfo, o un gruppo di formula -NH-, -CO-, -CONH-, -CO-NHCH₂-, -CH₂CONH-, -CH₂NHNH-, -CH₂NHNHCH₂-, -C=NO-CH₂-, -CH₂NHCH₂-, -CH₂CH₂NH-, -NHCH₂CO-, -NHCH₂CHOH-, -NHCH₂NHNH-, -NH-CONH-, od una porzione ciclica scelta fra ciclopentano, ciclopentadiene, furano, tiofurano, pirrolidina, pirrolo, 2-imidazolina, 3-imidazolina, 4-imidazolina, imidazolo, pirazolina, pirazolidina, imidazolidina, ossazolo, 2-ossazolo, tiazolo, isossazolo, isotiazolo, 1H-1,2,4-triazolo, 1H-1,2,3-triazolo, 1,2,4-ossatiazolo, 1,3,4-ossatiazolo, 1,4,2-diossazolo, 1,4,2-ossatia-

zolo, 1,2,4-ossatiazolo, 1,2,4-tiadiazolo, 1,2,5-ossadiazolo, 1,2,5-tiadiazolo, 1,3,4-ossadiazolo, 1,3,4-tiadiazolo, 1*H*-tetrazolo, cicloesano, piperidina, tetraidropiridina, 1,4-diidropiridina, piridina, benzene, tetraidropirano, 3,4-diidro-2*H*-pirano, 2*H*-pirano, 4*H*-pirano, tetraidrotiopirano, 3,4-diidro-2*H*-tiopirano, 2*H*-tiin, 4*H*-tiopirano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,2,4-triazina, 1,2,3-triazina, 1,3,5-triazina e 1,2,4,5-tetrazina, o di un enantiomero, diastereomero, N-ossido, forma cristallina, idrato, solvato, metabolita farmacologicamente attivo, profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile di tale composto, per preparare un medicamento per il trattamento di disfunzioni neuromuscolari del tratto urinario inferiore.

Significati preferiti di Ar₃ sono fenile, benzile, naftile, fluorenile, antrenile, indenile, fenantrenile e benzonaftefile.

Ulteriori significati preferiti sono quelli in cui Ar₂ è un gruppo tiazolile, furile, piranile, 2*H*-pirrolile, tienile, pirrolile, imidazolile, pirazolile, piridile, pirazinile, pirimidinile, piridazinile, benzotiazolile, benzimidazolile, 3*H*-indolile, indolile, indazoile, purinile, chinolizinile, isochinolile, chinolile, ftalizinile, naftiridinile, chinazolinile, cinnolinile, isotiazolile, chinossalinile, indolizinile, isoindolile, benzotienile, benzofuranile, isobenzofuranile o cromenile.

In un suo altro aspetto ancora, la presente invenzione riguarda l'uso di un composto di formula generale V B



in cui

ciascuno di X_5 , Y_3 e Z_3 sono scelti, in modo indipendentemente l'uno dall'altro, dal gruppo costituito da N, O, S, C e CO a condizione che almeno uno fra X_5 , Y_3 e Z_3 sia un eteroatomo,

Ar_4 ed Ar_5 , indipendentemente l'uno dall'altro, sono una porzione eterociclica o eterociclica fusa contenente da 1 a 4 eteroatomi scelti dal gruppo costituito da N, O e S, ed una porzione aromatica scelta dal gruppo costituito da fenile, benzile, 1-naftile, 2-naftile, fluorenile, antrenile, indenile, fenantrenile e benzonaftefile; Ar_2 e Ar_3 essendo eventualmente sostituiti da uno o più gruppi scelti dal gruppo costituito da -F, -Cl, -Br, -I, -OR_j(VB), -SR_j(VB), -SOR_j(VB), -SO₂R_j(VB), -SO₂NR_j(VB)R_k(VB), -OCOR_j(VB), -OCONR_j(VB)R_k(VB), -NR_j(VB)COR_k(VB), -NR_j(VB)CO₂R_k(VB), -CN, -NO₂, -CO₂R_j(VB), -CONR_j(VB)R_k(VB), -C(O)R_j(VB), -CH(OR_j(VB))R_k(VB), -CH₂(OR_j(VB)-R_j(VB), e -A₃-(CH₂)_n-NR_j(VB)R_k(VB), in cui R_j(VB) o R_k(VB) è scelto dal gruppo comprendente H, CF₃, alchile C₁₋₁₀, cicloalchile, alchilarile, alchileteroarile, eterocicloalchile, arile, ed in cui R_j(VB) e R_k(VB) insieme, formano un anello, ed A₃ è CH₂, O, NH, S, SO, SO₂, ed n è 1, 2, 3, o 4, o di un enantiomero, diastereomero, N-ossido, forma cristallina, idrato, solvato, metabolita farmacologicamente attivo, profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile di tale composto,

per preparare un medicamento per il trattamento di disfunzioni muscolari del tratto urinario inferiore.

Preferibilmente, la porzione eterociclica o eterociclica fusa è scelta dal gruppo costituito da chinolina, chinazolile, chinossalile, 2-pirimidile, 4-pirimidile, 5-pirimidile, 2-piridile, 3-piridile, 4-piridile e pirazile.



In una forma di realizzazione preferita dell'invenzione, il composto è scelto dal gruppo costituito da 3-(2-piridil)-5-(3,5-diclorofenil)-1,2,4-ossadiazolo, 3-(2-piridil)-5-(3-metossifenil)-1,2,4-ossadiazolo, 3-(2-piridil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-ossadiazolo, 3-(2-piridil)-5-(3-metilfenil)-1,2,4-ossadiazolo, 3-(2-piridil)-5-(2,3-difluorofenil)-1,2,4-ossadiazolo, 3-(5-metossipirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-ossadiazolo, 3-(2-chinolinil)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-ossadiazolo.

In un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, il composto è scelto dal gruppo costituito da 2-(3,5-diclorofenil)-4-(2-piridil)-1,3-ossazolo, 2-(3-clorofenil)-4-(2-piridil)-1,3-ossazolo, 2-(3-metossifenil)-4-(2-piridil)-1,3-ossazolo, 2-(3-cianofenil)-4-(5-metossipirid-2-il)-1,3-ossazolo, 2-(3-cianofenil)-4-(2-chinolinil)-1,3-ossazolo, 2-[3-clorofenil]-4-[piridin-2-il]-1,3-ossazolo e 2-(2,5,6-trifluorofenil)-4-(2-piridil)-1,3-ossazolo, 2-(3-nitrofenil)-4-(2-piridil)-1,3-ossazolo.

I composti di formula V possono essere preparati come descritto in WO 01/12627.

La presente invenzione include anche l'uso di enantiomeri, diastereomeri, N-ossidi, forme cristalline, idrati, solvati e sali farmaceuticamente accettabili dei composti di formula I, IA, IIA, IIB, IIC, III, IV, VA e VB (qui di seguito indicati come i "composti di formula I-V") che sono antagonisti selettivi di recettori mGlu5.

L'invenzione include anche l'uso di metaboliti di composti di formula I-V che sono antagonisti selettivi di recettori mGlu5, qui di seguito denominati metaboliti attivi.

La presente invenzione contempla anche l'uso di profarmaci che sono metabolizzati nel corpo per generare composti di formula I-V che sono antagonisti selettivi di recettori mGlu5.

In un'altra forma di realizzazione, la presente invenzione prevede l'uso di composti di formula I-V che sono antagonisti selettivi di recettori mGlu5, così come di loro enantiomeri, diastereomeri, N-ossidi, forme cristalline, idrati, solvati, profarmaci o sali farmaceuticamente accettabili in miscela con almeno un veicolo od un diluente farmaceuticamente accettabile per preparare composizioni farmaceutiche per il trattamento di disfunzioni neuromuscolari del tratto urinario inferiore

In un'altra forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce l'uso di almeno un composto di formula I-V che è un antagonista selettivo di recettori mGlu5 in una quantità efficace per ridurre la frequenza delle contrazioni della vescica dovute alla distensione della vescica mediante la sua somministrazione ad un mammifero, incluso un uomo, che necessita di tale trattamento.

In un'altra forma di realizzazione ancora, la presente invenzione fornisce l'uso almeno di un composto of formula I-V che è un antagonista selettivo di recettori mGlu5 in una quantità efficace per aumentare la capacità della vescica urinaria e l'intervallo di tempo tra una minzione e la successiva mediante la sua somministrazione ad un mammifero, incluso un uomo, che necessita di tale trattamento.

In un'altra forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce l'uso almeno di un composto di formula I-V che è un antagonista selettivo di recettori mGlu5 in una quantità efficace per trattare la disfunzione neuromuscolare del tratto urinario in un paziente che necessita di tale trattamento per migliorare almeno una condizione tra l'urgenza urinaria, vescica iperattiva, aumentata frequenza urinaria, diminuita compliance urinaria (diminuita capacità di contenimento della vescica), cistite (inclusa la cistite interstiziale), l'incontinenza,

la perdita di urina, l'enuresi, la disuria, l'esitazione urinaria e la difficoltà a svuotare la vescica.

L'esperto dell'arte riconoscerà che i suddetti composti possono contenere uno o più centri chirali e che, quindi, possono esistere come miscele racemiche. Per molte applicazioni è preferibile eseguire sintesi stereoselettive e/o sottoporre il prodotto di reazione alle appropriate fasi di risoluzione così da produrre materiali sostanzialmente otticamente puri. Gli adatti procedimenti di sintesi stereoselettivi per la produzione di materiali otticamente puri sono ben noti nell'arte, così come lo sono i procedimenti per la risoluzione di miscele racemiche in frazioni otticamente pure. L'esperto dell'arte riconoscerà anche che i composti secondo la presente invenzione possono esistere in forme polimorfiche in cui un composto è capace di cristallizzare in forme diverse. Adatti metodi per l'identificazione e la separazione di polimorfi sono ben noti nell'arte.

In un suo ulteriore aspetto, la presente invenzione, riguarda, l'uso di un composto che

- (a) si lega ad un recettore mGlu5 con un'affinità di almeno 10^{-6} M, e
- (b) si lega ad un recettore mGlu5 con un'affinità di almeno 10-volte maggiore dell'affinità per un recettore mGlu1,

per la preparazione di un medicamento per il trattamento di disfunzioni del tratto urinario inferiore.

In un suo aspetto preferito, la presente invenzione riguarda l'uso di un composto che possiede le suddette proprietà (a) e (b) e che, inoltre

- (c) si lega ad un recettore mGlu5 con un'affinità almeno 10-volte maggiore dell'affinità per un recettore mGlu del Gruppo II e del Gruppo III.

Preferibilmente, l'attività dei composti identificati nelle suddette fasi a-c è confermata dalla valutazione di almeno uno dei seguenti parametri biologici:

- 1) inibizione delle contrazioni ritmiche di svuotamento della vescica indotte da riempimento in ratti anestetizzati;
- 2) aumento della capacità di volume della vescica in ratti coscienti.

I composti utili sono attivi in almeno uno di questi biosaggi.

Per il trattamento dei suddetti disturbi, i suddetti composti possono essere somministrati in combinazione con farmaci antimuscarinici noti quali ossibutina, tolterodina, darifenacina e temiverina.

Analogamente, i suddetti composti possono essere associati con antagonisti $\alpha 1$ -adrenergici quali prazosina, doxazosina, terazosina, alfuzosina e tamsulosina, per la terapia dei sintomi del tratto urinario inferiore, sia che essi siano o non siano associati a BPH.

In modo simile i suddetti composti possono essere somministrati in combinazione con antagonisti del recettore 5-HT_{1A} come il Rec 15/3079 (Leonardi et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 299: 1027-1037, 2001) e molecole correlate (US 6,071,920) ed altri derivati della fenilpiperazina descritti in WO 9906383 e nelle domande pendenti US n. 10/266.088 e 10/266.104 depositate il 7 Ottobre 2002. Sono antagonisti 5-HT_{1A} che possono essere utilizzati in questa terapia combinata anche il DU-125530 e composti correlati (US 5,469,942) ed il robalzotan e composti correlati (WO 9511891). Allo stesso scopo, un antagonista selettivo mGlu5 può essere somministrato in combinazione con inibitori della ciclossigenasi (COX2 o inibitori non selettivi di COX 1-2) o derivati degli stessi quali esteri dei COX inibitori rilascianti NO.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI



La Figura 1 mostra l'andamento nel tempo delle variazioni di capacità vescicale (BVC) in ratti dopo somministrazione endovenosa di eccipiente (cerchi), 3,0 e 10 mg/kg del composto 2-metil-6-(feniletinil)piridina (MPEP) o 50 mg/kg di SIB 1893 (quadrati). I dati rappresentano le variazioni in percentuale rispetto ai valori basali a tempi diversi dal trattamento. "n" = numero di ratti/gruppo.

La Figura 2 mostra l'andamento nel tempo delle variazioni della pressione di minzione (MP) in ratti dopo somministrazione endovenosa di eccipiente (cerchi), 3,0 e 10 mg/kg del composto 2-metil-6-(feniletinil)piridina (MPEP) o 50 mg/kg di SIB 1893 (quadrati). I dati rappresentano le variazioni in percentuale rispetto ai valori basali a tempi diversi dal trattamento. "n" = numero di ratti/gruppo.

La Figura 3 mostra l'andamento nel tempo delle variazioni di BVC in ratti dopo somministrazione orale di eccipiente (cerchi) o 3,0 – 10 - 30 mg/kg del composto 2-metil-6-(feniletinil)piridina (MPEP, quadrati). I dati rappresentano le variazioni in percentuale rispetto ai valori basali a tempi diversi dal trattamento. "n" = numero di ratti/gruppo.

La Figura 4 mostra l'andamento nel tempo delle variazioni di MP in ratti dopo somministrazione orale di eccipiente (cerchi) o 3,0 – 10 - 30 mg/kg del composto 2-metil-6-(feniletinil)piridina (MPEP, quadrati). I dati rappresentano le variazioni in percentuale rispetto ai valori basali a tempi diversi dal trattamento. "n" = numero di ratti/gruppo.

La Figura 5 mostra l'andamento nel tempo delle variazioni di BVC in ratti con la vescica infusa con acido acetico diluito dopo somministrazione orale di eccipiente (cerchi), 10 mg/kg del composto 2-metil-6-(feniletinil)piridina

(MPEP, quadrati; riquadro di sinistra), o 1 mg/kg di indometacina (quadrati; riquadro di destra). I dati rappresentano le variazioni in percentuale rispetto ai valori basali a tempi diversi dal trattamento. "n" = numero di ratti/gruppo.

La Figure 6 mostra l'andamento nel tempo delle variazioni di MP in ratti con la vescica infusa con acido acetico diluito dopo somministrazione orale di eccipiente (cerchi), 10 mg/kg del composto 2-metil-6-(feniletinil)piridina (MPEP, quadrati; riquadro di sinistra), o 1 mg/kg di indometacina (quadrati; riquadro di destra). I dati rappresentano le variazioni in percentuale rispetto ai valori basali a tempi diversi dal trattamento. "n" = numero di ratti/gruppo.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Tutti i brevetti, le domande di brevetti ed i riferimenti alla letteratura citati nella descrizione sono qui incorporati per riferimento nella loro interezza. Nel caso di discordanze, prevarrà la presente descrizione, incluse le definizioni.

La presente invenzione si riferisce all'uso di antagonisti e/o agonisti inversi del recettore mGlu5 per preparare un medicamento per il trattamento delle disfunzioni neuromuscolari del tratto urinario inferiore. Il recettore mGlu5 è preferibilmente mGlu5 umano.

Un antagonista del recettore mGlu5 è una sostanza che diminuisce o abolisce l'effetto del ligando (agonista) che tipicamente attiva il recettore mGlu5.

L'antagonista può essere, per esempio, un antagonista chimico, un antagonista farmacocinetico, un antagonista mediante blocco del recettore, un antagonista non-competitivo od un antagonista fisiologico.

Un antagonista chimico è quello in cui l'antagonista si lega al ligando in soluzione così che si perde l'effetto del ligando. Un antagonista farmacocinetico è quello che riduce efficacemente la concentrazione del farmaco attivo

nel suo sito di azione, per esempio aumentando la velocità della degradazione metabolica del ligando attivo. L'antagonismo mediante il blocco del recettore coinvolge due importanti meccanismi: antagonismo competitivo reversibile ed irreversibile, o antagonismo competitivo di non-equilibrio. L'antagonismo competitivo reversibile si verifica quando la velocità di dissociazione delle molecole antagoniste è sufficientemente elevata che, all'aggiunta dell'agonista, si verifica efficacemente lo spostamento delle molecole antagoniste dai recettori. Naturalmente l'agonista non può rimuovere una molecola antagonista legata, o viceversa. L'antagonismo competitivo irreversibile o di non-equilibrio si verifica quando l'antagonista si dissocia molto lentamente, o niente affatto, dal recettore con il risultato che non ha luogo alcun cambiamento di occupazione dell'antagonista quando si applica l'agonista. In questo modo l'antagonismo risulta insuperabile. L'antagonismo non-competitivo descrive la situazione in cui l'antagonista blocca un certo punto della via di trasduzione del segnale che porta alla produzione di una risposta da parte dell'agonista.

L'antagonismo fisiologico è un termine usato in modo impreciso per descrivere l'interazione di due sostanze le cui azioni nel corpo sono opposte tra di loro e tendono ad annullarsi a vicenda. Un antagonista può anche essere una sostanza che diminuisce o abolisce l'espressione del recettore funzionale mGlu5. Quindi un antagonista può essere, per esempio, una sostanza che diminuisce o abolisce l'espressione del gene che codifica il recettore mGlu5, diminuisce o abolisce la traduzione dell'RNA del recettore mGlu5, diminuisce o abolisce la modifica post-traduzionale della proteina del recettore

mGlu5 o diminuisce o abolisce l'inserimento del recettore mGlu5 nella membrana cellulare.

Un agonista inverso del recettore mGlu5 è una sostanza che si lega preferibilmente allo stato inattivo del recettore (al contrario degli agonisti che si legano preferibilmente allo stato attivo del recettore) e di conseguenza inibisce la stimolazione del recettore da parte dell'agonista.

In generale, l'attività in vivo degli agonisti inversi è simile a quella degli antagonisti e, per motivi di chiarezza, nella presente domanda gli agonisti inversi saranno definiti come antagonisti.

Un antagonista utilizzato nell'invenzione può essere un antagonista relativamente non specifico che è un antagonista dei recettori mGlu5 in generale. Preferibilmente, tuttavia, un antagonista antagonizza solo recettori mGlu del Gruppo I. Più preferibilmente, un antagonista utilizzato nell'invenzione è un antagonista selettivo del recettore mGlu5. Un antagonista selettivo del recettore mGlu5 è quello che antagonizza il recettore mGlu5, ma antagonizza altri recettori mGlu solo debolmente o per nulla.

Gli antagonisti maggiormente preferiti sono quelli che possono antagonizzare selettivamente il recettore mGlu5 a bassa concentrazione, per esempio quelli che causano un livello di antagonismo del 50% o superiore alla concentrazione di 1000 nM o meno. Gli antagonisti selettivi per mGlu5 possono quindi tipicamente mostrare un'attività almeno 10 o preferibilmente 100 volte superiore nei confronti del recettore mGlu5 rispetto al recettore mGlu1.

Composti

La presente invenzione riguarda l'uso di composti di formula I-V come sopra descritto. L'invenzione include l'uso di enantiomeri, diastereomeri



sidi, forme cristalline, idrati, solvati e i sali farmaceuticamente accettabili di questi composti, come pure metaboliti attivi di questi composti e profarmaci degli stessi aventi lo stesso tipo di attività.

Un "metabolita" di un composto qui descritto è un derivato di un composto che si forma quando il composto è metabolizzato. Il termine "metabolita farmacologicamente attivo" si riferisce ad un derivato biologicamente attivo di un composto che si forma quando il composto è metabolizzato. Il termine "metabolizzato" si riferisce all'insieme dei processi mediante i quali una particolare sostanza viene modificata all'interno di un organismo vivente. In breve, tutti i composti presenti nel corpo vengono modificati dagli enzimi all'interno del corpo allo scopo di ricavarne energia e/o di allontanarli dal corpo. Enzimi specifici producono alterazioni strutturali specifiche dei composti. Per esempio, il citocromo P450 catalizza una molteplicità di reazioni ossidative e riduttive mentre l'uridina difosfato glucuroniltransferasi catalizza il trasferimento di una molecola di acido glucuronico attivato ad alcoli aromatici, alcoli alifatici, acidi carbossilici, ammine e gruppi sulfidrilici liberi. Altre informazioni sul metabolismo possono essere ottenute da *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Edition, McGraw-Hill (1996), pagine 11-17.

I metaboliti dei composti qui descritti possono essere identificati sia mediante la somministrazione dei composti ad un ospite e l'analisi dei campioni di tessuto dell'ospite, sia mediante incubazione dei composti con cellule epatiche *in vitro* ed analisi dei composti risultanti. Ambedue i metodi sono ben noti nell'arte.

I profarmaci dei composti qui descritti sono sostanze inattive che vengono trasformate in composti attivi secondo l'invenzione quando somministrati ad un mammifero.

Definizioni Chimiche

Nella presente descrizione e nelle rivendicazioni allegate, i seguenti termini hanno i significati indicati qui di seguito.

Il termine "alchile" indica radicali alchilici a catena lineare o ramificata aventi da circa 1 a 12 atomi di carbonio quali metile, etile, n-propile, i-propile, n-butile, t-butile, pentile, isopentile, neopentile, esile, isoesile, eptile, isoeptile, e simili; "alchile inferiore" indica radicali alchilici a catena lineare o ramificata aventi da 1 a 6 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 4 atomi di carbonio; "alchile sostituito" indica radicali alchilici in cui almeno un atomo d'idrogeno è sostituito da un atomo o da un gruppo come, ad esempio, idrossi, alcossi, mercapto, arile, eterociclo, alogeno, trifluorometile, pentafluoroetile, ciano, cianometile, nitro, ammino, ammidino, ammido, carbossile, carbossamido, carbammato, estere, sulfonile, sulfonamido e simili.

Il termine "alchenile" indica radicali a catena lineare o ramificata aventi almeno un doppio legame carbonio-carbonio ed aventi da circa 2 a 12 atomi di carbonio come, ad esempio, etenile (noto anche come vinile), 1-metiletenile, 1-metil-1-propenile, 1-butenile, 1-esenile, 2-metil-2-propenile, 1-propenile, 2-propenile, 2-butenile, 2-pentenile e simili; "alchenile inferiore" indica radicali alchenilici a catena lineare o ramificata aventi da 2 a 6 atomi di carbonio, preferibilmente da 2 a 4 atomi di carbonio; "alchenile sostituito" indica radicali alchenilici in cui almeno un atomo d'idrogeno è sostituito da un atomo o da

un gruppo come, ad esempio, quelli precedentemente indicati a proposito del termine alchile.

Il termine "alchenilene" indica radicali alchenilici bivalenti a catena lineare o ramificata aventi da circa 2 a 12 atomi di carbonio; "alchenilene inferiore" indica radicali alchenilici bivalenti aventi da circa 2 a 6 atomi di carbonio, preferibilmente da 2 a 4 atomi di carbonio; "alchenilene sostituito" indica radicali alchenilici bivalenti in cui almeno un atomo d'idrogeno è sostituito da un atomo o da un gruppo come, ad esempio, quelli precedentemente indicati a proposito del termine alchile.

Il termine "alchinile" indica radicali a catena lineare o ramificata aventi almeno un triplo legame carbonio-carbonio ed aventi da circa 2 a 12 atomi di carbonio; "alchinile inferiore" indica radicali alchinilici aventi da circa 2 a 6 atomi di carbonio, preferibilmente da 2 a 4 atomi di carbonio; "alchinile sostituito" indica radicali alchinilici in cui almeno un atomo d'idrogeno è sostituito da un atomo o da un gruppo come, ad esempio, quelli precedentemente indicati a proposito del termine alchile.

Il termine "alchinilene" indica radicali alchinilici bivalenti a catena lineare o ramificata aventi da circa 2 a 12 atomi di carbonio; "alchinilene inferiore" indica radicali alchinilenici aventi da circa 2 a 6 atomi di carbonio, preferibilmente da 2 a 4 atomi di carbonio; "alchinilene sostituito" indica radicali alchinilenici in cui almeno un atomo d'idrogeno è sostituito da un atomo o da un gruppo come, ad esempio, quelli precedentemente indicati a proposito del termine alchile.

Il termine "idrocarbile" indica radicali univalenti e bivalenti, a catena lineare o ramificata, derivati da porzioni sature o insature contenenti solo atomi di

carbonio e di idrogeno, ed aventi da circa 1 a 12 atomi di carbonio. Esempi di gruppi idrocarbilici comprendono porzioni alchiliche, porzioni alcheniliche, porzioni dialcheniliche, porzioni trialcheniliche, porzioni alchiniliche, porzioni alcadii analiche, porzioni alcatrinaliche, porzioni alcheniniche, porzioni alcadieniniche, porzioni alchenedieniniche e simili. "idrocarbile sostituito" indica porzioni idrocarbiliche in cui almeno un atomo d'idrogeno è sostituito da un atomo o da un gruppo come, ad esempio, quelli precedentemente indicati a proposito del termine alchile.

Il termine "cicloidrocarbile" si riferisce a radicali univalenti ciclici (cioè contenenti un anello) derivati da porzioni sature o insature contenenti solo atomi di carbonio ed idrogeno, ed aventi da circa 3 a 20 atomi di carbonio. Esempi di porzioni cicloidrocarboliche includono porzioni cicloalchiliche, porzioni cicloalcheniliche, porzioni cicloalcadieniliche, porzioni cicloalcatrieniliche, porzioni cicloalchiniliche, porzioni cicloalcadiiniliche, porzioni spiroalifatiche in cui due anelli sono uniti da un singolo atomo che è l'unico membro in comune fra i due anelli (cioè spiro[3.4]ottanile e simili), porzioni idrocarboliche bicicliche in cui due anelli sono uniti e hanno due atomi in comune (ossia "biciclo[3.2.1]ottano, biciclo[2.2.1]ept-2-ene, norborene, decalina e simili) e simili. Il termine "cicloidrocarbilo sostituito" si riferisce a porzioni cicloidrocarboliche in cui almeno un atomo d'idrogeno è sostituito da un atomo o da un gruppo come, ad esempio, quelli precedentemente indicati a proposito del termine alchile.

Il termine "cicloalchile" indica radicali carbociclici (cioè contenenti un anello) aventi da 3 a 20 atomi di carbonio; "cicloalchile inferiore" indica radicali cicloalchilici aventi da 3 a 7 atomi di carbonio come, ad esempio, ciclopropile.



ciclopentile, cicloesile e cicloeptile. "cicloalchile sostituito" indica radicali cicloalchilici in cui almeno un atomo d'idrogeno è sostituito da un atomo o da un gruppo come, ad esempio, quelli precedentemente indicati a proposito del termine alchile.

Il termine "cicloalchenile" indica radicali alchenilici contenenti un anello avente almeno un doppio legame carbonio-carbonio nell'anello, ed aventi da circa 3 a 20 atomi di carbonio e "cicloalchenile sostituito" indica radicali alchenilici ciclici in cui almeno un atomo d'idrogeno è sostituito da un atomo o da un gruppo come, ad esempio, quelli precedentemente indicati a proposito del termine alchile.

Il termine "cicloalchinile" indica radicali alchinilici contenenti un anello avente almeno un triplo legame carbonio-carbonio nell'anello, ed aventi da circa 3 a 20 atomi di carbonio e "cicloalchinile sostituito" indica radicali alchinilici ciclici in cui almeno un atomo d'idrogeno è sostituito da un atomo o da un gruppo come, ad esempio, quelli precedentemente indicati a proposito del termine alchile.

Il termine "alo" od "alogeno" indica un atomo di cloro, fluoro, bromo o iodio.

Il termine "azo" indica porzioni bivalenti $-N=N-$, in cui ciascun singolo legame è collegato ad un differente atomo di carbonio.

Il termine "alogenoalchile" indica radicali alchilici lineari o ramificati aventi da 1 a 3 atomi d'alogeno come, ad esempio, clorometile, 2-bromoetile, 1-cloroisopropile, 3-fluoropropile, 2,3-dibromobutile, 3-cloroisobutile, iodio-t-butile, trifluorometile e simili; "alogenoalchile inferiore" indica radicali alogenoalchilici aventi da 1 a 6 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 4 atomi di carbonio.

Il termine "idrossialchile" indica radicali alchilici lineari o ramificati aventi da 1 a 10 gruppi ossidrilici (-OH) come, ad esempio, idrossimetile, 2-idrossietile, 1-idrossiisopropile, 2-idrossipropile, 2-idrossibutile, 3-idrossiisobutile, idrossi-*ter*-butil e simili; "idrossialchile inferiore" indica radicali idrossialchilici aventi da 1 a 6 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 4 atomi di carbonio.

Il termine "alcossi" indica radicali alchilici lineari o ramificati collegati ad un atomo di ossigeno; "alcossi inferiore" indica radicali alcossi aventi da 1 a 6 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 4 atomi di carbonio come, ad esempio, metossi, etossi, *n*-propossi, isopropossi, *n*-butossi e simili.

Il termine "alchiltio" indica radicali alchilici lineari o ramificati collegati ad un atomo di zolfo; "alchil(inferiore)tio" indica radicali alchiltio aventi da 1 a 6 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 4 atomi di carbonio come, ad esempio, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio e simili.

Il termine "alcanoile" indica una catena alchilica lineare o ramificata collegata ad un gruppo carbonile [-C(=O)-]; "alcanoile inferiore" indica un radicale alcanoile avente da 1 a 6 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 4 atomi di carbonio come, ad esempio, formile, etanoile, propanoile, isopropanoile, butanoile, *ter*-butanoile, pentanoile, esanoile, 3-metilpentanoile e simili.

Il termine "alchilammino" indica un gruppo amminico in cui l'azoto del gruppo amminico è sostituito con un radicale "alchile" o "alchile sostituito" come definiti più sopra; "alchilammino inferiore" indica gruppi alchilaminici in cui l'alchile o l'alchile sostituito ha da 1 a 6 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 4 atomi di carbonio come, ad esempio, metilammino, etilammino, propilammino, isopropilammino, butilammino, *sec*-butilammino e simili.

Il termine "dialchilammino" indica un gruppo amminico in cui l'azoto del gruppo amminico è sostituito con due radicali "alchile" o "alchile sostituito", uguali o diversi fra di loro, come definiti più sopra; "dialchil(inferiore)ammino" indica gruppi alchilaminici in cui i gruppi "alchile" od "alchile sostituito" hanno da 1 a 6 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 4 atomi di carbonio come, ad esempio, dimetilammino, etilmetilammino, metilisopropilammino, ter-butilisopropilammino, di-sec.butilammino e simili.

Il termine "acile", da solo od utilizzato in altri termini come, ad esempio, "acilammino" indica un radicale ottenuto per allontanamento di un ossidrile da un acido organico.

Il termine "acilammino" indica un gruppo amminico legato ad un "acile"; "acilammino inferiore" indica gruppi acilammino aventi da 1 a 6 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 4 atomi di carbonio come, ad esempio, acetilammino o acetamido $[\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-]$.

Il termine "alcossicarbonile" indica radicali "alcossi" legati ad un radicale carbonilico via un atomo di ossigeno, ossia radicali di esteri; "alcossi(inferiore)carbonile" indica radicali "alcossicarbonile" in cui il radicale alchilico ha da 1 a 6 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 4 atomi di carbonio come, ad esempio, metossicarbonile, etossicarbonile, propossicarbonile, butossicarbonile, esilossicarbonile e simili.

Il termine "arile" indica un sistema carbociclico aromatico avente 1, 2 o 3 anelli fusi o collegati l'uno all'altro via singoli legami come, ad esempio fenile, naftile, tetraidronaftile, indano e bifenile; "arile sostituito" indica un "arile" sostituito da almeno un sostituyente scelto, ad esempio, fra alchilammino, dial-

chilammino, alcossi, carbossi, idrossi, ciano, alogeno, nitro, ammino, acilammino, alchiltio, idrossialchile, alchilsulfonile, alogenoalchile, e simili.

Il termine "eterociclo" o "eterociclico" o "Het" indica radicali contenenti un anello avente uno o più eteroatomi (ad esempio N, O, S) come parte della struttura dell'anello, ed aventi da 3 a 20 atomi nell'anello. I gruppi eterociclici possono essere saturi, parzialmente saturi o totalmente insaturi. Il termine "totalmente insaturo" è sinonimo di "eteroarile". Preferibilmente, i gruppi eterociclici hanno da 1 a 3 anelli. Tipici esempi di gruppi eterociclici sono: tienile, tiofenile, furile, ossazolile, isossazolile, tiazolile, isotiazolile, imidazolile, benzofurile, benzotiofenile, benzimidazolile, benzossazolile, benzotiazolile, indolile, pirrolile, piperidinile, piridinile, tetraidrofuranile, tetraidropiranile, piperazinile, morfolinile, tiomorfolinile, 1H-imidazolile, 2H-imidazolile, 4H-imidazolile, 1H-pirazolile, 3H-pirazolile, 4H-pirazolile, 1,2-ossazolile, 1,3-ossazolile, 1H-[1,2,4]triazolile, 4H-[1,2,4]triazolile, 1H-[1,2,3]triazolile, 2H-[1,2,3]triazolile, 4H-[1,2,3]triazolile, [1,2,4]ossadiazolile, [1,3,4]ossadiazolile, [1,2,3]ossadiazolile, 1H-tetrazolile, 2H-tetrazolile, [1,2,3,4]ossatriazolile, [1,2,3,5]ossatriazolile, 1,3-tiazolile, 1,2-tiazolile, 1H-pentazolile, piridile, pirazinile, pirimidinile, piridazinile, indolile, chinolinile e simili. Gruppi eteroarilici preferiti sono piridile, tiazolile, pirrolile e [1,2,4]ossadiazolile.

Composizioni Farmaceutiche

L'invenzione riguarda anche la preparazione di composizioni farmaceutiche comprendenti un composto di formula I-V od un enantiomero, diastereomero, N-ossido, forma cristallina, idrato, solvato, metabolita farmacologicamente attivo, profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile del composto. La composizione farmaceutica può anche includere eventuali additivi,



quale un veicolo farmaceuticamente accettabile o un diluente, un aromatizzante, un dolcificante, un conservante, un colorante, un legante, un sospendente, un disperdente, un colorante, un disintegrante, un eccipiente, un diluente, un lubrificante, un potenziatore di assorbimento, un battericida e simili, uno stabilizzatore, un plastificante, un olio commestibile o qualsiasi combinazione di due o più dei suddetti additivi.

Adatti veicoli o diluenti farmaceuticamente accettabili includono, in via non limitativa, etanolo, acqua, glicerolo, gel di aloe vera, allantoina, glicerina, vitamina-A e E oleose, olio minerale, tampone fosfato, propionato di miristile PPG2, carbonato di magnesio, fosfato di potassio, olio vegetale, olio animale e Solketal.

Adatti leganti includono, in via non limitativa, amido, gelatina, zuccheri naturali quali il glucosio, il saccarosio ed il lattosio, dolcificanti di cereali, gomme naturali e sintetiche quali acacia, gomma adragante, gomma vegetale, alginato di sodio, carbossimetilcellulosa, polietilenglicole, cere e simili.

Adatti disintegranti includono, in via non limitativa, amido come amido di mais, metil cellulosa, agar, bentonite, gomma xantana e simili.

Adatti lubrificanti includono, in via non limitativa, oleato di sodio, stearato di sodio, stearato di magnesio, benzoato di sodio, acetato di sodio, cloruro di sodio e simili.

Adatti sospendenti includono, in via non limitativa, la bentonite.

Adatti disperdenti e sospendenti includono, in via non limitativa, gomme naturali e sintetiche quali gomma vegetale, gomma adragante, acacia, alginato, destrano, carbossimetilcellulosa di sodio, metilcellulosa, polivinilpirrolidone e gelatina.

Adatti oli commestibili includono, in via non limitativa, olio di cotone, olio di sesamo, olio di cocco ed olio di arachidi.

Esempi di ulteriori additivi includono, in via non limitativa, sorbitolo, talco, acido stearico e fosfato bicalcico.

Forme di Dosaggio Unitario

La composizione farmaceutica può essere formulata come forme di dosaggio unitario, quali compresse, pillole, capsule, boli, polveri, granuli, soluzioni parenterali sterili, sospensioni parenterali sterili, emulsioni parenterali sterili, elisir, tinture, aerosol dosati o spray liquidi, gocce, fiale, dispositivi autoiniettori o supposte. Le forme di dosaggio unitario possono essere usate per la somministrazione orale, parenterale, intranasale, sottolinguale o rettale, o per la somministrazione per inalazione o per insufflazione, cerotti transdermici, ed una composizione liofilizzata. In generale, può essere usato qualsiasi metodo di somministrazione dei principi attivi che dia una disponibilità sistemica di tali principi. Preferibilmente la forma di dosaggio unitario è una forma di dosaggio orale, più preferibilmente di dosaggio solido orale; quindi le forme di dosaggio preferite sono compresse, pillole e capsule. Tuttavia, sono preferite anche le preparazioni parenterali.

Le forme di dosaggio unitario solide possono essere preparate miscelando gli agenti attivi secondo la presente invenzione con un veicolo farmaceuticamente accettabile e qualsiasi altro additivo desiderato come sopra descritto. La miscela è tipicamente miscelata fino ad ottenere una miscela omogenea degli agenti attivi secondo la presente invenzione, del veicolo e di qualsiasi altro additivo desiderato, cioè gli agenti attivi sono dispersi uniformemente

per tutta la composizione. In questo caso, la composizione può formare granuli secchi o umidi.

Le compresse o pillole possono essere rivestite o preparate in altro modo così da formare una forma di dosaggio unitario che abbia un'azione ritardata e/o prolungata, come forme di dosaggio unitario a rilascio controllato ed a rilascio ritardato. Per esempio, la compressa o la pillola può comprendere un componente di dosaggio interno ed uno di dosaggio esterno, essendo il secondo sotto forma di uno strato o involucro al di sopra del primo. I due componenti possono essere separati da uno strato enterico che serve per resistere alla disintegrazione nello stomaco e che permette al componente interno di passare integro nel duodeno o di ritardarne il rilascio.

I polimeri biodegradabili per controllare il rilascio degli agenti attivi includono, in via non limitativa, l'acido polilattico, il poliepsilon caprolattone, l'acido poliidrossibutirico, i poliortoesteri, i poliacetali, i polididropirani, i policianoacrilati ed i copolimeri a blocchi reticolati o anfipatici).

Per le forme di dosaggio liquide, i composti secondo la presente invenzione sono disciolti, sospesi o emulsionati, eventualmente con le sostanze usualmente adoperate quali solubilizzanti, emulsionanti o altri composti ausiliari. I solventi possono includere acqua, soluzione di sale fisiologica o alcole, ad esempio etanolo, propandiole o glicerolo. Inoltre, si possono usare soluzioni zuccherine quali le soluzioni di glucosio o mannitolo. Nella presente invenzione può anche essere usata una miscela dei vari solventi menzionati.

Secondo la presente invenzione è anche contemplata una forma di dosaggio transdermica. Le forme transdermiche possono essere a sistema transdermico di diffusione (cerotto transdermico) usando sia una riserva fluida

che un sistema di matrice adesiva con il farmaco. Altre forme di dosaggio transdermiche includono, in via non limitativa, gel topici, lozioni, unguenti, sistemi transmucosali e dispositivi e sistemi di rilascio iontoforetico (diffusione elettrica). Le forme di dosaggio transdermiche possono essere usate per il rilascio ritardato e per il rilascio prolungato degli agenti attivi secondo la presente invenzione.

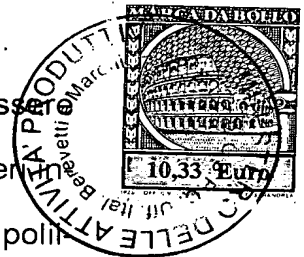
Le composizioni farmaceutiche e le forme di dosaggio unitario secondo la presente invenzione per la somministrazione parenterale, ed in particolare mediante iniezione, includono tipicamente un veicolo farmaceuticamente accettabile, come sopra descritto. Un veicolo liquido preferito è un olio vegetale. L'iniezione può essere, per esempio, endovenosa, epidurale, intratecale, intramuscolare, intraluminale, intratracheale o sottocutanea.

Gli agenti attivi possono anche essere somministrati in forma di sistemi di trasporto con liposomi, quali piccole vescicole unilamellari, grandi vescicole unilamellari e vescicole multilamellari. I liposomi possono essere formati da una varietà di fosfolipidi, quali colesterolo, stearilamina o fosfatidilcolina.

Gli agenti attivi secondo la presente invenzione possono anche essere associati a polimeri solubili come veicoli di farmaci marcabili. Tali polimeri includono, in via non limitativa, polivinilpirrolidone, copolimeri piranici, polidrossipropilme-tacrilammidofenolo, poliidrossietilaspartamidofenolo e polietilenossipolilisina sostituita da residui di palmitoile.

Somministrazione

Le composizioni farmaceutiche o le forme di dosaggio unitario secondo la presente invenzione possono essere somministrate mediante varie vie, quali la via orale ed enterale, endovenosa, sottocutanea intramuscolare, tran-



sdermica, transmucosale (incluse la via rettale e boccale) e mediante inalazione.

Preferibilmente, viene usata la via orale o transdermica (cioè con formulazioni solide o liquide o, rispettivamente, con cerotti per la pelle).

La composizione farmaceutica o le forme di dosaggio unitario comprendenti una quantità efficace di un composto di formula I-V secondo la presente invenzione possono essere somministrate ad un animale, preferibilmente un uomo, che necessita di trattamento per disfunzioni neuromuscolari del tratto urinario inferiore descritte da E. J. McGuire in "Campbell's UROLOGY", 5th Ed. 616-638, 1986, W.B. Saunders Company. Come usato in questa fase, il termine "quantità efficace" si riferisce ad una quantità che dà un moderato miglioramento di almeno un sintomo od un parametro di uno specifico disturbo. In una forma di realizzazione preferita, il composto cura i disturbi del tratto urinario, quali l'urgenza urinaria, la vescica iperattiva, aumentata frequenza urinaria, diminuita compliance urinaria (diminuita capacità di contenimento della vescica), cistite (inclusa la cistite interstiziale), l'incontinenza, la perdita di urina, l'enuresi, la disuria, l'esitazione urinaria e la difficoltà a svuotare la vescica.

La composizione farmaceutica o la forma di dosaggio unitario secondo la presente invenzione possono essere somministrate secondo il regime di dosaggio e di somministrazione definiti da esami di routine alla luce delle linee guida sopra riportate allo scopo di ottenere un'attività ottimale e nello stesso tempo di minimizzare la tossicità o gli effetti collaterali su ogni particolare paziente.

Il dosaggio degli agenti attivi secondo la presente invenzione può variare

secondo vari di fattori quali le condizioni della malattia sottostante, la condizione dell'individuo, il peso, il sesso e l'età, ed il modo di somministrazione. La quantità efficace per il trattamento di un disturbo può facilmente essere determinata mediante metodi empirici noti al tecnico medio dell'arte, per esempio stabilendo una matrice di dosaggi e le frequenze di somministrazione e confrontando un gruppo di unità sperimentali o soggetti per ogni punto della matrice. L'esatta quantità da somministrare ad un paziente varierà a seconda della situazione e della gravità del disturbo e della condizione fisica del paziente. Un moderato miglioramento di qualsiasi sintomo o parametro può essere determinato dall'esperto dell'arte o può essere riportato dal paziente al medico. È inteso che qualsiasi miglioramento o attenuazione clinicamente o statisticamente significativa di qualsiasi sintomo o parametro dei disturbi del tratto urinario rientra nell'ambito dell'invenzione. Miglioramento od attenuazione clinicamente significativi significa percettibili al paziente e/o al medico.

Per esempio, un singolo paziente può soffrire di diversi sintomi di disuria simultaneamente, quali, per esempio, urgenza ed eccessiva frequenza di urinare od entrambe e queste possono essere ridotte usando i metodi secondo la presente invenzione. Nel caso di incontinenza, qualsiasi riduzione della frequenza o del volume del passaggio di urina non desiderato viene considerato un effetto benefico del presente metodo di trattamento.

La quantità dell'agente da somministrare può variare da circa 0,01 a circa 25 mg/kg/giorno, preferibilmente da circa 0,1 a circa 10 mg/kg/giorno e, più preferibilmente, da 0,2 a circa 5 mg/kg/giorno. È inteso che le formulazioni farmaceutiche secondo la presente invenzione non necessitano di contenere

necessariamente la totale quantità dell'agente che è efficace nel trattamento del disturbo, dato che queste quantità efficienti possono essere raggiunte mediante la somministrazione di una pluralità di dosi di tali formulazioni farmaceutiche.

In una forma di realizzazione preferita della presente invenzione, i composti sono formulati in capsule o compresse, preferibilmente contenenti da 50 a 500 mg dei composti secondo la presente invenzione e sono preferibilmente somministrati al paziente in una dose giornaliera totale che varia da 25 a 1000 mg, preferibilmente da 150 a 500 mg e, più preferibilmente, di circa 350 mg, per il sollievo della incontinenza urinaria e di disfunzioni durante il trattamento con l'antagonista mGlu5.

Una composizione farmaceutica per la somministrazione parenterale contiene da circa lo 0,01% a circa il 100% in peso di almeno un composto secondo la presente invenzione, rispetto al 100% in peso della composizione farmaceutica totale.

Generalmente, le forme di dosaggio transdermico contengono dallo 0,01% a circa il 100% in peso di almeno un composto secondo la presente invenzione, rispetto al 100% di peso totale della forma di dosaggio.

La composizione farmaceutica o la forma di dosaggio unitario può essere somministrata in una dose giornaliera singola, o il dosaggio giornaliero totale può essere somministrato in dosi separate. Inoltre, per il trattamento del disturbo può essere richiesta la somministrazione associata o sequenziale di un altro composto. Per esempio, i composti secondo la presente invenzione possono essere somministrati in combinazione con farmaci antimuscarinici noti quali ossibutinina, tolterodina, darifenacina e temiverina. Analogamente,

per la terapia dei sintomi del tratto urinario inferiore i composti secondo la presente invenzione possono essere associati con antagonisti α_1 -adrenergici, quali prazosina, doxazosina, terazosina, alfuzosina e tamsulosina. In modo simile i composti secondo la presente invenzione possono essere somministrati in combinazione con antagonisti dei recettori 5-HT_{1A} quali il Rec 15/3079 (Leonardi et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 299: 1027-1037, 2001) e molecole correlate (US 6,071,920) ed altri derivati della fenilpiperazina descritti in WO 99/06383 e nella domanda in corso US n. 10/266,088 e 10/266,104 del 7 Ottobre 2002. Anche il DU-125530 e composti correlati (US 5,469,942) ed il robalzotan e composti correlati (WO 95/11891) sono antagonisti di 5-HT_{1A} di possibile uso in questa terapia di combinazione.

Esempi di inibitori selettivi della COX-2 che possono essere somministrati in combinazione con antagonisti selettivi del recettore mGlu5 sono nimesulide, meloxicam rofecoxib, celecoxib, parecoxib, valdecoxib e molti altri, come quelli descritti, ad esempio, nel US 6,440,963. Inibitori non-selettivi della COX1-2 che possono essere usati sono gli acidi acetilsalicilico, niflumico, flufenamico, enfenamico, meclofenamico, tolfenamico, tiaprofenico, ibuprofene, naprossene, ketoprofene, flurbiprofene, furprofene, indometacina, acemetacina, proglumetacina, ketorolac, diclofenac, etodolac, sulindac, fentiazac, tenoxicam, lornoxicam, cinnoxiam, ibuproxam, nabumetone, tolmetina, amtolmetina. Ciascuno dei summenzionati composti è, in via non-limitativa, esempio di inibitori della COX che possono essere somministrati in combinazione con uno degli antagonisti del mGlu5.

Esempi di derivati di inibitori della COX che possono essere somministrati in combinazione con antagonisti selettivi del mGlu5 sono derivati di inibitori



della COX che presentano gruppi nitrato (nitrossi) o nitrito, come quelli citati, ad esempio nel WO 98/09948, in grado di rilasciare NO in vivo.

Per il trattamento in combinazione in cui i composti si trovano in formulazioni di dosaggio separate, i composti possono essere somministrati simultaneamente, o ciascuno può essere somministrato in distinti tempi scaglionati. Per esempio, il composto secondo la presente invenzione può essere somministrato di mattina ed il composto antimuscarinico può essere somministrato di sera, o viceversa. A specifici intervalli possono essere somministrati anche altri composti. L'ordine di somministrazione dipenderà da vari fattori inclusi l'età, il peso, il sesso e la condizione clinica del paziente, la gravità e l'eziologia dei disturbi da trattare, la via di somministrazione, la funzione renale ed epatica del paziente, la storia clinica del paziente e la sensibilità del paziente. La determinazione dell'ordine di somministrazione può essere messa ben a punto e tale buona messa a punto diventa ordinaria alla luce delle linee guide qui riportate.

Usi-Metodi di Trattamento

Senza volere essere vincolati alla teoria, si ritiene che la somministrazione degli agonisti del recettore mGlu5 prevenga l'attività indesiderata del riflesso sacrale e/o dei meccanismi corticali che controllano la minzione. Quindi, si prevede che usando i composti secondo la presente invenzione possa essere trattata un'ampia gamma di disfunzioni neuromuscolari del tratto urinario inferiore, inclusi, senza limitazione, la disuria, l'incontinenza e l'enuresi (vescica iperattiva). La disuria include la frequenza urinaria, l'enuresi notturna, l'urgenza minzionale, la diminuita compliance urinaria (diminuita capacità di contenimento della vescica), difficoltà a svuotare la vescica, cioè durante la

minzione viene espulso un volume di urina inferiore al normale. Le sindromi di incontinenza includono l'incontinenza da sforzo, l'incontinenza da urgenza minzionale e l'incontinenza da enuresi, così come pure le forme miste di incontinenza. L'enuresi si riferisce al passaggio involontario di urina di notte o durante il sonno.

ESEMPI

Esempio 1

Affinità per i sottotipi dei recettori mGlu

Saggio di Legame di Radioligandi con recettori metabotropici del glutammato mGlu1, mGlu5, Gruppo II (mGlu2 + mGlu3) e Gruppo III (mGlu4, mGlu6-8) del cervello di ratto.

Metodi:

Preparazione di membrane: ratti maschi Sprague Dawley (200-300g, Charles River, Italia) sono stati uccisi mediante dislocazione cervicale ed il cervello frontale (corteccia, striato ed ippocampo) ed il cervelletto sono stati omogeneizzati (2x20 secondi) in 50 volumi di tampone Tris freddo 50 mM pH 7,4, usando un omogeneizzatore Politron (Kinematica). Gli omogenati sono stati centrifugati a 48.000xg per 15 min, risospesi in 50 volumi dello stesso tampone, incubati a 37°C per 15 min, centrifugati e risospesi ancora 2 volte. I precipitati finali sono stati congelati e conservati a -80°C fino all'uso.

Saggi di legame:

- **mGlu1:** i precipitati di cervelletto di ratto sono stati risospesi in 150 – 200 volumi di HEPES 20mM, MgCl₂ 2 mM, CaCl₂ 2mM, pH 7,4, le membrane sono state incubate in un volume finale di 1 ml per 60 min a 25°C con circa 7,5 nM di acido [³H]Quisqualico in assenza o in presenza di farmaci competitivi.

Il legame non specifico è stato determinato in presenza di 10 μ M di acido Quisqualico (Hinoi E. et al. *Neurochem. Int.* 38: 277-285, 2001).

- **mGlu5**: i precipitati di cervello frontale di ratto sono stati risospesi in 100 volumi di HEPES 20mM, $MgCl_2$ 2 mM, $CaCl_2$ 2mM, pH 7,4, le membrane sono state incubate in un volume finale di 1 ml per 60 min a 25°C con 4 nM [3H]MPEP in assenza o in presenza di farmaci competitivi.

Il legame non specifico è stato determinato in presenza di 10 μ M di MPEP (Spooren W. et al. *Trends Pharmacol Sci.*, 22 : 331-337, 2001).

- **Gruppo II** (mGlu2+mGlu3): i precipitati di cervello frontale sono stati risospesi in 250 volumi di HEPES 20mM, $MgCl_2$ 2 mM, $CaCl_2$ 2mM, pH 7,4, le membrane sono state incubate in un volume finale di 1 ml per 30 min a 0°C con 1 nM [3H]LY341495 in assenza o in presenza di farmaci competitivi (Wright R.A. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 298:453-460, 2001; Mutel V et al., *J. Neurochem.* 75 : 2590-2601, 2000).

Il legame non specifico è stato determinato in presenza di 1 μ M di LY341495.

- **Gruppo III** (mGlu4+mGlu6+mGlu7+mGlu8): Precipitati di cervelletto di ratto sono stati risospesi in 100-200 volumi di tampone HEPES pH 8 contenente: 1.2 mM $MgCl_2$, 110 mM NaCl e 0.3mM fenilmetilsulfonilfluoruro (PMSF). Le membrane sono state incubate per 30 min a 25°C in un volume finale di 1 ml con circa 20 nM di [3H]L-AP4 in assenza o presenza dei composti in studio. Il legame non specifico era determinato in presenza di 100 μ M di L-serina-O-fosfato (L-SOP) (Hudtloff C. and Thomsen C. *Br.J. Pharmacol.* 124, 971-977, 1998).

L'incubazione è stata bloccata mediante l'aggiunta di tampone freddo Tris

pH 7,4 e filtrazione rapida attraverso filtri pretrattati con 0,5% di polietileneimina Filtermat 1204-401 (Wallac). I filtri sono stati poi lavati con tampone freddo e la radioattività rimasta sui filtri è stata contata mediante spettrometria a scintillazione liquida.

Analisi dei dati.

L'inibizione del legame specifico dei radioligandi da parte dei farmaci saggiati è stata analizzata, per stimare il valore IC_{50} , mediante il programma di analisi della curva non-lineare (curve-fitting) Allfit (De Lean, A. et al., Am. J. Physiol. 235: E97-E102, 1978). Il valore di IC_{50} è stato convertito nella costante di affinità (K_i) mediante l'equazione di Cheng & Prusoff (Cheng Y.C. & Prusoff W.H., Biochem. Pharmacol. 22: 3099-3108, 1973). I dati sono stati espressi come media di pK_i ($-\log K_i$) \pm SE.

B. Risultati

In Tabella 1, sono riportate le affinità di diversi antagonisti per i recettori del Gruppo I (mGlu1, mGlu5) o del Gruppo II (mGlu2 + mGlu3). In Tabella 2 sono riportati i risultati di diverse pubblicazioni sull'affinità o sull'attività dei prodotti riportati in Tabella 1 per i vari sottotipi mGlu.

Il legame di [3H]MPEP con il sottotipo mGlu₅ e di [3H]LY341495 con i sottotipi mGlu₂+3 nelle membrane di cervello frontale di ratto sono stati saturabili e di elevata affinità (K_d : 10,4 e 2,5 nM rispettivamente).

Gli inibitori più potenti del legame specifico di [3H]MPEP con il recettore mGlu₅ sono stati MTEP e lo stesso MPEP. Il SIB 1893 ha mostrato un'affinità più debole mentre tutti gli altri composti sono stati inattivi fino a 1 μ M, come riportato in Tabella 2, anche da diverse pubblicazioni.



AIDA e LY 367385 sono stati riportati come antagonisti selettivi per il recettore mGlu1 (vedasi Tabella 2). Nelle nostre condizioni sperimentali, solo LY 367385 ha spostato significativamente l'acido [^3H]quisqualico dai suoi siti di legame.

Il legame specifico di [^3H]LY341495 con il gruppo II (mGlu2+mGlu3) dei recettori è stato spostato con elevata affinità da parte del ligando stesso mentre tutti gli altri composti sono stati inattivi fino a 1 μM .

TABELLA 1

Affinità di legame di prescelti antagonisti per i sottotipi dei recettori del gruppo I (mGlu1, mGlu5) e del gruppo II (mGlu2+mGlu3).

Composto	GRUPPO I		GRUPPO II
	mGlu ₁ K _i (μM)	mGlu ₅ K _i (μM)	mGlu ₂ + mGlu ₃ K _i (μM)
MTEP		0.040	
MPEP	>10	0,015	> 1
SIB 1893	>10	0,859	> 10
AIDA	>10	>10	> 10
LY 367385	6	>10	> 1
LY 341495	\cong 10	>10	0,004

TABELLA 2

Affinità di legame degli antagonisti selettivi per i sottotipi del recettore mGlu

Quando i dati di legame recettoriale non sono disponibili, vengono forniti i valori IC₅₀ o K_b ottenuti in modelli diversi dal legame recettoriale. I valori sono dati in μM . Per i dettagli completi degli esperimenti, comprese le specie ed i

sistemi biologici usati, si fa riferimento alle pubblicazioni citate. ND = non determinato.

	GRUPPO I		GRUPPO II		GRUPPO III			
Composto	MGlu _{1a}	mGlu _{5a}	mGlu ₂	MGlu ₃	mGlu _{4a}	mGlu ₆	MGlu ₇	mGlu ₈
MPEP	>100 (IC ₅₀) ¹	0,032 (IC ₅₀) ¹	>100 (IC ₅₀) ¹	ND	>100 (IC ₅₀) ¹	>100 (IC ₅₀) ¹	>100 (IC ₅₀) ¹	>100 (IC ₅₀) ¹
SIB 1893	>30 (IC ₅₀) ²	0,3 (IC ₅₀) ²	>30 (IC ₅₀) ²	ND	>30 (IC ₅₀) ²	>30 (IC ₅₀) ²	>30 (IC ₅₀) ²	>30 (IC ₅₀) ²
AIDA	3,4 (pK _b) ³	>1000 (IC ₅₀) ⁴	Weak agonista ⁴	ND	>1000 (IC ₅₀) ⁴	ND	ND	ND
LY 367385	8,8 (IC ₅₀) ⁵	>100 (IC ₅₀) ⁵	ND	ND	ND	ND	ND	ND
LY 341495	6,8 (IC ₅₀) ⁶	8,2 (IC ₅₀) ⁶	0,002 (Ki) ⁷	0,001 (Ki) ⁷	22 (IC ₅₀) ⁶	ND	0,99 (IC ₅₀) ⁶	0,173 (IC ₅₀) ⁶

- 1) Gasparini et al., Neuropharmacology 38: 1493, 1999
- 2) Varney et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 290: 170, 1999
- 3) Hermans et al., Br. J. Pharmacol. 126: 873, 1999
- 4) Moroni et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 281: 721, 1997
- 5) Clark et al., Biorg. Med. Chem. 7: 2777, 1997
- 6) Kingston et al., Neuropharmacology 34: 887, 1995
- 7) Johnson et al., Neuropharmacology 38: 1519, 1999.

Esempio 2

Determinazione dell'accumulo di inositolo fosfato

Per determinare il modo di azione (agonista, antagonista o agonista inverso) dei composti in esame sui recettori mGlu5 e mGlu1, la stimolazione della produzione di inositolo fosfato in risposta al glutammato è stata confrontata in assenza ed in presenza di concentrazioni diverse degli stessi composti in esame, misurata in cellule CHO-K1 che esprimevano recettori mGlu1 o mGlu5.

La determinazione dell'accumulo di inositolo fosfato (IP) nelle cellule transfettate CHO-K1 è stata eseguita secondo Carroll et al. (*Mol Pharmacol* 59 : 965-973, 2001) dopo la marcatura delle cellule per l'intera notte con 4 μ Ci/ml di mio-[3 H]inositolo. Le cellule sono state preincubate per 1 ora con l'enzima di degradazione del glutammato (1U/ml di glutammato piruvato transaminasi) e 2 mM di piruvato per evitare la possibile azione del glutammato rilasciato dalle cellule.

La stimolazione è stata poi condotta per 30 min. in un mezzo contenente LiCl 10 mM e diverse concentrazioni dell'agonista (glutammato) o dei composti da saggiare. Quando è stata studiata l'attività dell'antagonista, sono stati aggiunti i composti in esame alle colture cellulari 20 min. prima dell'aggiunta dell'agonista e nuovamente incubati in presenza dell'agonista per 30 min.

L'incubazione è stata bloccata mediante rapidi lavaggi con tampone freddo su ghiaccio e mediante l'aggiunta di acido perclorico freddo su ghiaccio. Dagli estratti neutralizzati su minicolonne a scambio ionico sono state separate frazioni di inositolo monofosfato.

I risultati sono espressi come rapporto tra la radioattività del raccolto nella frazione IP e la radioattività recuperata dalle membrane cellulari solubilizzate.

Il rapporto normalizzato della formazione di IP è stato confrontato con quello ottenuto con la concentrazione submassimale di Glu usata negli esperimenti descritti e riferiti come 100%.

Esempio 3

Effetti sulle contrazioni ritmiche di svuotamento della vescica indotte dal riempimento della vescica in ratti anestetizzati

A. Metodo:

Sono stati usati ratti femmina Sprague-Dawley del peso di 225-275 g (Crl: CD® (SD) IGS BR, Charles River Italia). Gli animali sono stati stabulati con libero accesso al cibo ed all'acqua e mantenuti in un ciclo obbligato di 12 ore alternando la luce al buio a 22-24°C per almeno una settimana, salvo che durante l'esperimento. L'attività sulle contrazioni ritmiche di svuotamento della vescica è stata valutata secondo il metodo di Dray (Dray J., *Pharmacol. Methods*, **13**:157, 1985), con alcune modifiche secondo Guarneri (Guarneri, *Pharmacol. Res.* **27**:173, 1993). Brevemente, i ratti sono stati anestetizzati mediante iniezione sottocutanea di 1,25 g/kg (5 ml/kg) di uretano, dopo di ciò la vescica urinaria è stata cateterizzata attraverso l'uretra usando un tubo di polietilene PE 50 riempito con soluzione fisiologica salina. Il catetere è stato fissato con una legatura attorno l'orifizio uretrale esterno ed è stato collegato a trasduttori di pressione convenzionali (Statham P23 ID/P23 XL). La pressione intravesicale è stata mostrata in continuazione su un grafico di un registratore (Battaglia Rangoni KV 135 con amplificatore DCI/TI). La vescica è stata poi riempita attraverso il catetere di registrazione con volumi crescenti



di soluzione salina calda (37°C) fino a che si verificavano le contrazioni del riflesso di svuotamento della vescica (di solito 0,8-1,5 ml). Per l'iniezione endovenosa dei composti bioattivi è stato inserito nella vena giugulare un tubo di polietilene PE 50 riempito di soluzione salina fisiologica.

Dal cistometrogramma, è stato valutato il numero delle contrazioni registrate 15 minuti prima (valori di base) e dopo il trattamento, così come pure l'ampiezza media di queste contrazioni (media dell'altezza dei picchi in mmHg).

Dato che la maggior parte dei composti ha prodotto un effetto che è stato relativamente rapido all'inizio ed ha portato ad una completa cessazione delle contrazioni della vescica, la bioattività è stata convenientemente stimata misurando la durata dell'inattività della vescica (cioè la lunghezza di tempo durante il quale non si è verificata alcuna contrazione). È stato valutato l'effetto sull'ampiezza delle contrazioni della vescica confrontandola (quando le contrazioni ricominciavano) con l'ampiezza osservata prima del trattamento.

Per confrontare la potenza dei composti in esame circa l'inibizione delle contrazioni di svuotamento della vescica, sono state calcolate, mediante la regressione lineare usando il metodo dei minimi quadrati, le dosi equiefficaci che hanno dato una scomparsa delle contrazioni per un periodo di 10 minuti (ED_{10min}).

Come standard di riferimento, in questo modello è stata saggiata anche la morfina.

B. Risultati

La rapida distensione della vescica urinaria in ratti anestetizzati con uretano produce una serie di contrazioni ritmiche di svuotamento della vescica le cui caratteristiche sono state descritte (Maggi et al., Brain Res. 380:83, 1986; Maggi et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 230: 500, 1984). La frequenza di queste contrazioni è correlata al riflesso della minzione del braccio afferente sensoriale ed all'integrità del centro della minzione, mentre la loro ampiezza dipende dalla funzione del riflesso del braccio efferente. I risultati ottenuti dopo la somministrazione dei composti secondo la presente invenzione sono mostrati nelle Tabelle 3 e 4.

I composti secondo la presente invenzione selettivi per il sottotipo mGlu5 (MTEP, MPEP, SIB 1893) sono risultati chiaramente attivi come inibitori delle contrazioni di svuotamento isovolumetrico nei ratti. Quando le contrazioni ricominciavano non è stata osservata alcuna differenza nell'ampiezza delle contrazioni (rispetto a quelle osservate prima del trattamento).

Al contrario, i composti che mostravano selettività per il sottotipo mGlu1 (AIDA, LY 367385) così come pure i composti selettivi per i recettori mGlu del Gruppo II (LY 341495) sono risultati inattivi.

Riassumendo, i composti secondo la presente invenzione inibivano il riflesso della minzione mediante il blocco delle contrazioni della vescica con una potenza relativa alla loro affinità per il sottotipo mGlu5 ed in modo dose-dipendente. Inoltre, non riducevano l'ampiezza delle contrazioni della vescica. L'effetto di riduzione, che può potenzialmente causare una diminuita contrattilità della vescica e la ritenzione indesiderata di residui di urina nella vescica dopo la minzione, non è una caratteristica dei composti secondo la presente invenzione.

TABELLA 3

**Effetti sulle contrazioni ritmiche di svuotamento della vescica dopo
somministrazione endovenosa**

I dati rappresentano i valori medi \pm S.E.M. della durata dell'inattività della vescica (tempo di scomparsa delle contrazioni in minuti) dopo la somministrazione delle dosi date.

COMPOSTO dose ($\mu\text{g/kg}$ i.v.)	no. di ratti	CONTRAZIONI della VESCICA tempo di scomparsa (min.)
MTEP		
30	5	5.52 ± 1.09
100	6	8.73 ± 2.11
300	6	13.90 ± 2.10
1000	5	20.96 ± 4.66
MPEP		
30	5	3.90 ± 1.37
100	19	7.09 ± 1.04
300	16	12.64 ± 1.72
1000	9	22.46 ± 5.35
SIB 1893		
1000	5	4.44 ± 1.05
2000	5	8.00 ± 0.78
3000	6	15.57 ± 1.34
AIDA		
1000	5	1.50 ± 0.54
3000	4	2.33 ± 1.44
10000	4	2.35 ± 0.50

LY 367385			
	3000	4	$1,00 \pm 0,29$
	10000	4	$1,95 \pm 0,30$
LY 341495			
	100	4	$2,45 \pm 1,39$
	300	4	$4,48 \pm 1,31$
	1000	4	$4,65 \pm 2,11$
Morfina			
	10	10	$2,76 \pm 0,93$
	30	10	$6,89 \pm 2,11$
	100	10	$13,83 \pm 2,40$
	300	10	$18,17 \pm 3,60$

TABELLA 4

**Effetti sulle contrazioni ritmiche di svuotamento della vescica dopo
somministrazione endovenosa**

I dati rappresentano la dose estrapolata che induce 10 min di scomparsa delle contrazioni (ED_{10min}) e suoi limiti fiduciali 95%

Composto	ED_{10min} $\mu g/kg$	L.F. 95%	Effetto sull'ampiezza
MTEP	106	49 - 228	n.a.
MPEP	150	91 - 248	n.a.
SIB 1893	1928	1.612 - 2.306	n.a.
AIDA	>10.000	-	-
LY367385	>10.000	-	-
LY 341495	>1.000	-	-
Morfina	50	28 - 89	n.a.



n.a. = non attivo; nessuna significativa riduzione dell'altezza dei picchi

Esempio 4

Effetto sui parametri cistometrici in ratti coscienti

A. Metodo:

Sono stati utilizzati ratti maschi Sprague-Dawley [CrI: CD[®] (SD) IGS BR] di 300-400 g p.p. della Charles River Italia. Gli animali sono stati stabulati con libero accesso al cibo ed all'acqua e mantenuti in un ciclo obbligato di 12 ore alternando la luce al buio ad una temperatura di 22-24°C, salvo che durante l'esperimento. Per quantificare i parametri urodinamici, gli studi cistometrografici sono stati eseguiti secondo il procedimento precedentemente riportato (Guarneri et al., Pharmacol. Res. 24: 175, 1991).

Brevemente, i ratti sono stati anestetizzati mediante somministrazione intraperitoneale di 3 ml/kg di soluzione di Equithensin (pentobarbital 30 mg/kg ed idrato di cloralio 125 mg/kg) e posti in posizione supina. Lungo la linea mediana della parete addominale rasata e pulita è stata prodotta un'incisione di circa 10 mm. La vescica urinaria è stata lievemente liberata dal tessuto aderente, svuotata e poi incannulata attraverso un'incisione nel corpo della vescica, mediante una cannula di polietilene (0,58-mm di diametro interno, 0,96-mm di diametro esterno), che è stata suturata in modo permanente con filo di seta. Per l'iniezione endovenosa (in bolo) è stato inserito nella vena giugulare un analogo tubo di polietilene riempito con soluzione salina fisiologica contenente eparina sodica (40 I.U./ml). Le cannule sono state esteriorizzate attraverso passaggio sottocutaneo nell'area retroscapolare, dove sono state collegate ad un adattatore di plastica allo scopo di evitare il rischio

di rimozione da parte dell'animale. Per saggiare i farmaci, i ratti sono stati utilizzati un giorno dopo l'impianto.

Il giorno dell'esperimento, i ratti sono stati posti in gabbie Bollman modificate, cioè gabbie restrittive che erano abbastanza larghe da permettere ai ratti di adottare una normale postura rannicchiata, ma abbastanza strette da impedire loro di voltarsi. Dopo un periodo di stabilizzazione di circa 20 minuti, l'estremità libera della cannula della vescica è stata collegata attraverso un tubo a T ad un trasduttore di pressione (Statham P23XL) e ad una pompa peristaltica (Gilson Minipuls 2) per la continua infusione di una soluzione salina calda (37°C) nella vescica urinaria, a una velocità costante di 0,1 ml/min. Il segnale di pressione intraluminale durante l'infusione della soluzione salina nella vescica è stato continuamente registrato su un poligrafo (Rectigraph-8K San-ei con amplificatore BM614/2 di Biomedica Mangoni) e, dal cistometrogramma, sono stati valutati due parametri urodinamici: la capacità di volume della vescica (BVC) e la pressione di minzione (MP). BVC (in ml) è definito come il volume di soluzione salina infusa nella vescica necessaria ad indurre la contrazione del detrusore seguita da minzione. MP (in mmHg) è definita come la pressione massima intravesicale causata dalla contrazione durante la minzione. I valori di BVC basale e di MP sono stati valutati come media dei valori osservati nei cistometrogrammi registrati in un periodo iniziale di 30-60 minuti. A questo punto del saggio, l'infusione è stata interrotta ed i composti in esame sono stati somministrati per via endovenosa attraverso il catetere giugulare od oralmente attraverso sondino gastrico. Immediatamente dopo il trattamento è ricominciata l'infusione nella vescica e sono state valutate le variazioni di BVC e di MP registrate come valori medi ottenuti nei

cistometrogrammi a 1, 2, 3, 4 e 5 ore dopo il trattamento, rispetto ai valori basali. I composti sono stati somministrati in un volume di 1 ml/kg e di 2 ml/kg, a seconda della via di somministrazione endovenosa e, rispettivamente, orale. Gruppi di animali di controllo ricevevano la stessa quantità di veicolo corrispondente ad una soluzione di dimetilformammide all'8% e Tween 80 in acqua all'8% (concentrazioni finali) per la via endovenosa o, rispettivamente, una soluzione di Methocel 0,5% in acqua per la via orale.

Nelle condizioni sperimentali date, la misurazione di BVC è equivalente alla misurazione degli intervalli di tempo tra le minzioni.

Analisi statistica

Tutti i dati sono espressi come media \pm errore standard. I cambiamenti percentuali di BVC e di MP calcolati nei confronti dei valori basali ed anche i valori Δ (differenza in ml o in mmHg) di BVC e di MP (BVC o MP nel periodo "x" meno il valore basale), sono stati valutati anche per ciascun ratto/periodo. Nelle figure i dati sono riportati come cambiamenti percentuali vs. i valori basali.

Analisi statistiche sui valori di BVC e di MP ed anche sui valori Δ sono state eseguite con il software S.A.S./STAT, versione 6,12. La differenza tra l'effetto del veicolo e quello dei trattamenti attivi è stata valutata con i valori Δ di BVC e di MP, mentre la differenza tra i valori dei diversi periodi vs. i valori basali è stata analizzata sui dati originali di BVC e di MP.

B. Risultati:

L'andamento nel tempo degli effetti delle dosi somministrate per via endovenosa dei composti in esame è mostrato nelle Figure 1 e 2. MPEP somministrato alla dose di 3 e 10 mg/kg i.v. e SIB 1893 somministrato alla dose di 50

mg/kg i.v. si sono dimostrati efficaci nell'aumentare la capacità del volume della vescica (Figura 1). Mentre MPEP alla dose di 10 mg/kg faceva registrare aumenti significativi di BVC sia nei confronti dei valori basali che nei confronti dei valori registrati nel gruppo di controllo, SIB 1893 aumentava significativamente la BVC solo nei confronti dei valori basali. Ambedue i composti inducevano solo deboli effetti sulla pressione di minzione con differenze vs. i cambiamenti osservati negli animali di controllo statisticamente significative (Figura 2). MPEP somministrato per via orale alle dosi di 3-10 e 30 mg/kg induceva significativi e dose-dipendenti aumenti della BVC a partire dalla dose di 10 mg/kg Fig. 3).

L'andamento nel tempo degli effetti delle dosi di MPEP somministrate oralmente su MP è mostrato nella Figura 4. MPEP ha diminuito significativamente la MP nei confronti dei valori osservati nel gruppo di controllo alle dosi di 10 e 30 mg/kg. Tuttavia l'andamento nel tempo della riduzione di MP è risultato chiaramente diverso da quello osservato nel gruppo controllo solo alla dose di 30 mg/kg.

Esempio 5

Effetto sui parametri cistometrici nei ratti coscienti con vescica infusa con acido acetico diluito dopo la somministrazione orale

A. Metodo:

La metodica utilizzata è stata la stessa descritta nell'esempio 4. I valori basali di BVC e di MP sono stati valutati come media dei valori osservati nei cistometrogrammi registrati in un periodo iniziale di 30-60 minuti. A questo punto del saggio, l'infusione è stata interrotta ed i composti in esame sono stati somministrati oralmente attraverso sondino gastrico. L'infusione nella



vescica ricominciava sostituendo la soluzione salina calda con acido acetico diluito (0,2%) e sono state valutate le variazioni di BVC e di MP registrate come valori medi ottenuti nei cistometrogrammi a 1, 2, 3, e 4 ore dopo il trattamento, rispetto ai valori basali. I composti sono stati somministrati in un volume di 2 ml/kg ed i gruppi di animali di controllo hanno ricevuto la stessa quantità di veicolo (0,5% Methocel in acqua) oralmente.

Analisi statistica

L'analisi statistica dei dati è stata effettuata come riportato nell'esempio 4.

B. Risultati:

L'andamento nel tempo degli effetti delle dosi somministrate dei composti in esame è mostrato nelle Figure 5 e 6. Somministrato a 10 mg/kg p.o., l'MPEP si è dimostrato efficace nell'antagonizzare la riduzione della capacità del volume della vescica indotta dall'infusione della vescica con l'acido (Figura 5) con nessun effetto sulla pressione della minzione (Figura 6). La sua attività in questo modello era simile a quella del noto farmaco antinfiammatorio indometacina.

CONCLUSIONI:

I recettori mGlu forniscono un meccanismo mediante il quale il glutammato può modulare o regolare finemente l'attività nelle stesse sinapsi sulle quali induce risposte sinaptiche veloci (attraverso i recettori ionotropici). Recenti evidenze, per esempio, indicano che i recettori mGlu5 modulano positivamente i recettori NMDA e che i due recettori sono espressi insieme nella maggior parte dei neuroni. Ciò suggerisce che i recettori mGlu rappresentano un mezzo farmacologico per la una modulazione relativamente sottile dei sistemi del glutammato nel SNC quando confrontato con altri approcci, quali

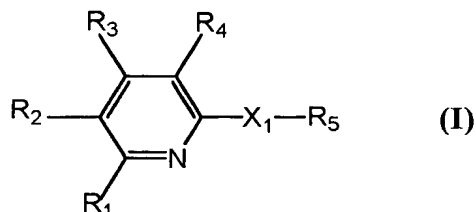
antagonisti non selettivi del recettore NMDA che producono una gamma di effetti collaterali intollerabili nell'uomo.

In aggiunta, l'ampia diversità e la distribuzione eterogenea dei sottotipi mGlu forniscono un'opportunità per sviluppare agenti farmacologici che interagiscono selettivamente con i recettori mGlu coinvolti solo in una o in un numero limitato di funzioni del SNC.

I risultati della presente invenzione chiaramente dimostrano che solo gli antagonisti selettivi mGlu5 sono dotati di un'azione desiderabile al livello della vescica, aumentando la capacità della vescica senza incidere sulla contrattilità della stessa. Questi composti sono anche considerevolmente attivi in presenza di un'irritazione della vescica, indicando che possono essere un valido strumento terapeutico nelle varie forme dell'iperattività della vescica.

RIVENDICAZIONI

1. Uso di un composto di formula generale I



in cui

R₁ è idrogeno o un gruppo alchile inferiore, idrossialchile inferiore, amminoalchile inferiore, piperidino, carbossi, carbossi esterificato, carbossi amidato, alcossi inferiore, alogenoalchile inferiore, alogenoalcossi inferiore, ciano, alchinile, alcossi carbonile inferiore, dialchilammino inferiore, alchilamminocarbonile inferiore, trifluorometilfenilamminocarbonile, N-alchil(inferiore)-N-fenilcarbamoile, detti radicali N-alchil inferiore ed N-fenile essendo non sostituiti o sostituiti, uno indipendentemente dall'altro, da un gruppo costituito da alchile inferiore, alcossi inferiore, alogeno e trifluorometile,

R₂ è idrogeno o un gruppo alchile inferiore, carbossi, carbossi esterificato, carbossi amidato, idrossialchile inferiore, idrossi, alcossi inferiore o alcanoilossi inferiore, alcossicarbonile inferiore, di-alchil(inferiore)-ammino-alcanoile inferiore, di-alchil(inferiore)-amminometile, 4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il-carbossi, 4-*ter*-butilossicarbonil-piperazin-1-il-carbossi, 4-(4-azido-2-idrossibenzoil)-piperazin-1-il-carbossi o 4-(4-azido-2-idrossi-3-iodobenzoil)-piperazin-1-il-carbossi,

R₃ è idrogeno o un gruppo alchile inferiore, carbossi, alcossi-carbonile inferiore, alchilcarbamoile inferiore, idrossialchile inferiore, dialchil(inferio-

re)-amminometile, morfolinocarbonile o 4-(4-fluorobenzoi)piperidin-1-il-carbossi,

R₄ è idrogeno od un gruppo alchile inferiore, idrossi, idrossialchile inferiore, amminoalchile inferiore, alchil-(inferiore)-amminoalchile inferiore, dialchil-(inferiore)-amminoalchile inferiore, alchilene-(inferiore)-amminoalchile inferiore non sostituito o idrossi-sostituito, alchilene(inferiore)-amminoalchile inferiore, alcossi inferiore, alcanoilossi inferiore, amminoalcossi inferiore, alchile(inferiore)-amminoalcossi inferiore, dialchil(inferiore)-amminoalcossi inferiore, alcossicarbonile inferiore, carbossi-alchil(inferiore)carbonile, alcossi(inferiore)carbonile-alcossi inferiore, idrossialchile inferiore, m-idrossi-p-azidofenilcarbonilammino-alcossi(inferiore), amminoalcossi inferiore, ftalimmidoalcossi inferiore, alchilen(inferiore)-amminoalcossi inferiore non sostituito o sostituito da idrossi- o 2-ossoimidazolidin-1-ile, carbossi, carbossi esterificato o amidato, carbossialcossi inferiore o carbossialcossi inferiore esterificato,

X₁ è un gruppo alchenilene inferiore, alogenoachenilene inferiore, alchilene inferiore, alogenoalchinilene inferiore in cui ciascuno dei suddetti gruppi è legato attraverso atomi di carbonio vicinali insaturi o attraverso un gruppo azo (-N=N-), e

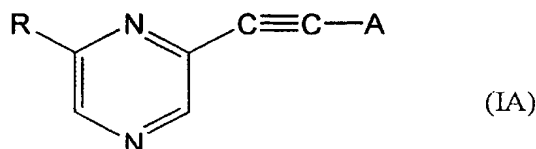
R₅ è un gruppo aromatico od eteroaromatico non sostituito o sostituito da uno o più sostituenti scelti fra idrogeno, idrossialchile inferiore, alcossicarbonile inferiore, alcanoile inferiore, trifluorometile, trifluorometossi, trimetilsililalchinile inferiore, azido, amminoalcossi inferiore, dialchil(inferiore)amminoalcossi inferiore, monoalogenobenzilammino, tienilmetilammino, tienilcarbonilammino, trifluorometilfenilamminocarbonile,



tetrazolile, alcanoilammino inferiore, benzilcarbonilammino, alchil(inferiore)carbonilammino, alcossi(inferiore)carbonilamminocarbonilammino, alchil(inferiore)sulfonile, alchile inferiore, alogeno, alogenoalchile inferiore, alogenoalcossi inferiore, alchenile inferiore, alchinile inferiore, fenile non sostituito o sostituito da alchile inferiore, alcossi inferiore, alogeno e/o trifluorometile, alchinil (inferiore)fenile non sostituito o sostituito da alchile inferiore, alcossi inferiore, alogeno e/o trifluorometile, idrossi, idrossialchile inferiore, alcanoilossi(inferiore)alchile inferiore, alcossi inferiore, alchenilossi inferiore, alchilenediossi inferiore, alcanoilossi inferiore, ammino, alchilammino inferiore, alcanoilammino inferiore o N-alchil(inferiore)-N-alcanoil(inferiore) amminoalcossi inferiore, fenossi non sostituito o sostituito da alchile inferiore, alcossi inferiore, alogeno e/o trifluorometile, alcossi-(inferiore)fenile non sostituito o sostituito da alchile inferiore, alcossi inferiore, alogeno e/o trifluorometile, acile, carbossi, carbossi esterificato, carbossi amidato, ciano, amminoalchile(inferiore)carbossi, amminoalchile(inferiore)-carbossi esterificato, amminoalchile(inferiore)carbossi amidato, alchil(inferiore)amminofosfono, alchil(inferiore)amminofosfono esterificato, nitro, ammino, alchilammino inferiore, dialchilammino inferiore, acilammino, N-acil-N-alchilammino inferiore, fenilammino, fenilalchilammino inferiore, cicloalchilalchilammino inferiore o eteroarilalchilammino inferiore ciascuno dei quali può essere non sostituito o sostituito da alchile inferiore, alcossi inferiore, alogeno e/o trifluorometile,

o di un enantiomero, diastereoisomero, N-ossido, forma cristallina, idrato, solvato, metabolita farmacologicamente attivo, profarmaco o un sale farmaceuticamente accettabile di un tale composto per preparare un medicamento per il trattamento di disfunzioni neuromuscolari del tratto urinario inferiore.

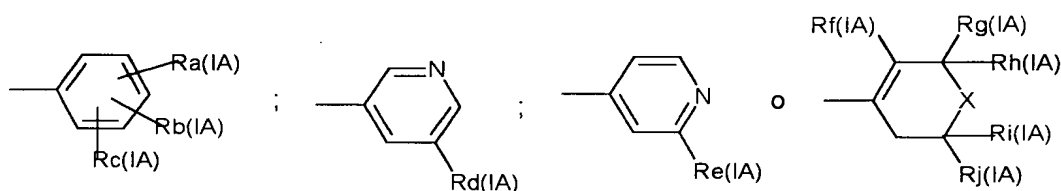
2. Uso secondo la rivendicazione 1 di 2-metil-6-feniletinil-piridina.
3. Uso secondo la rivendicazione 1 di 2-metil-6-(2-feniletetil)piridina.
4. Uso di un composto di formula generale IA



in cui

R è un atomo di idrogeno od un gruppo alchile(C₁₋₄), e

A è un gruppo di formula



in cui

ciascuno di Ra(IA), Rb(IA) e Rc(IA) è, indipendentemente dagli altri, un atomo di idrogeno o di alogeno od un gruppo alchile(C₁₋₄), alcossi(C₁₋₄), idrossi, idrossialchile(C₁₋₄) o ciano,

Rd(IA) è un atomo di alogeno od un gruppo ciano,

Re(IA) è idrossi, alchile(C₁₋₄) o alcossi(C₁₋₄),

Rf(IA) è un atomo di idrogeno od un gruppo alchile(C₁₋₄),

o ciascuno di Rg(IA) e Rh(IA) è un atomo di idrogeno o Rg(IA) e Rh(IA),

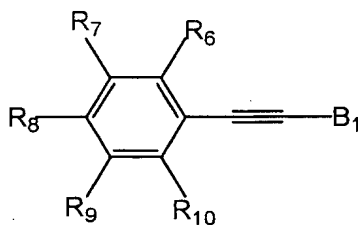
insieme, sono un gruppo di formula $=O$, $=CH-CN$, $=N-OH$, $=N-O-$ alchile(C_{1-4}), $=CH-PO_3[alchile(C_{1-4})]_2$, $=CH-CO-$ alcossi(C_{1-4}) o $=CH-CO-NR_k(IA)R_i(IA)$, $R_k(IA)$ e $R_i(IA)$ rappresentando, indipendentemente l'uno dall'altro, un atomo di idrogeno, un gruppo alchile (C_{1-4}) o fenile, ciascuno di $R_i(IA)$ e $R_j(IA)$ è, indipendentemente l'uno dall'altro, un atomo d'idrogeno, un gruppo alchile(C_{1-4}) o fenile, e

X è un gruppo metilenico, dimetilenico o trimetilenico od un gruppo CHR_m , R_m essendo idrossi, alchile(C_{1-4}), alcossi(C_{1-4}), idrossialchile(C_{1-4}), alcossi(C_{1-4})-alchile(C_{1-4}), alcossi(C_{1-4})carbonile, carbamoile, alchil(C_{1-4})carbamoile, fenile, piridile, tienile o $(R_n, R_o)N-$ alchile(C_{1-4}), R_n essendo idrogeno, alchile(C_{1-4}), alcanoile(C_{1-4}) o benzoile ed R_o essendo idrogeno o alchile(C_{1-4}), o, se $R_g(IA)$ e $R_h(IA)$ sono entrambi atomi d'idrogeno, X può anche essere NR_p , R_p essendo alcossi(C_{1-4})carbonile, benzilossicarbonile, benzoile, tienile, alcanoile(C_{1-4}), carbamoile, mono- o di-alchil(C_{1-4})carbamoile o fenilcarbamoile, ciascun anello fenilico in R_p essendo, eventualmente, mono- o di-sostituito da alogeno, ciano, alchile(C_{1-4}) o alcossi(C_{1-4}),

o di un enantiomero, diastereomero, N-ossido, forma cristallina, idrato, solvato, metabolita farmacologicamente attivo, profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile di tale composto,

per preparare un medicamento per il trattamento di disfunzioni neuromuscolari del tratto urinario inferiore.

5. Uso di un composto di formula generale IIA

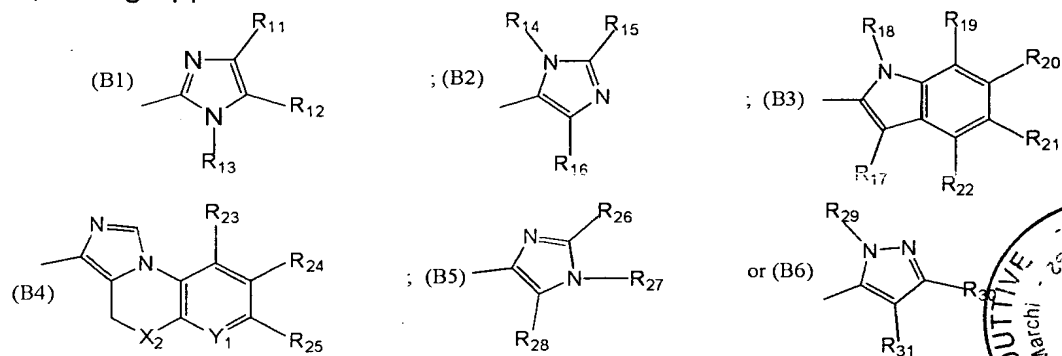


II A

in cui

R_6 , R_7 , R_8 , R_9 e R_{10} sono, indipendentemente l'uno dall'altro, un atomo d'idrogeno od un gruppo alchilico inferiore, alcossi inferiore, $-(CH_2)_n$ -alogeno, $-(CH_2)_n-NR_e(IIA)R_f(IIA)$, $-(CH_2)_n-N(R_e(IIA))$, $-C(O)$ -alchile(inferiore), arile o eteroarile non sostituito o sostituito da uno o più residui alchilici inferiori,

B_1 è un gruppo di formula



in cui

R_{11} è un atomo d'idrogeno o d'alogeno, od un gruppo alchilico inferiore od un gruppo di formula $-(CH_2)_n-C(O)OR$,

R_{12} è un atomo d'idrogeno o d'alogeno, od un gruppo nitro od alchilico inferiore, od un gruppo di formula $-(CH_2)_n-C(O)OR_f(IIA)$, od un gruppo eteroarile non sostituito o sostituito da un gruppo alchile inferiore o cicloalchile,

R_{13} è un atomo d'idrogeno, un gruppo alchilico inferiore o arilico, od un gruppo di formula $-(CH_2)_n-OH$ o $-(CH_2)_n-C(O)OR_g(IIA)$,

R_{14} è un gruppo alchilico inferiore,

R_{15} è un atomo d'idrogeno o d'alogeno, od un gruppo alchilico inferiore,

R_{16} è un atomo d'idrogeno od un gruppo alchilico inferiore,

R_{17} è un gruppo di formula $-(CH_2)_n-N(R_e(IIA))-C(O)$ -alchile inferiore,

R_{18} è un atomo d'idrogeno od un gruppo alchilico inferiore,

ciascuno di R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} e R_{25} significa, indipendentemente l'uno dall'altro, un atomo d'idrogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore, od un gruppo di formula $-(CH_2)_n$ -alogeno,

R_{26} è un atomo d'idrogeno od un gruppo alchilico inferiore,

R_{27} è un atomo d'idrogeno od un gruppo alchilico inferiore non sostituito o sostituito da uno o più atomi d'alogeno o gruppi idrossi,

R_{28} è un atomo d'idrogeno od un gruppo alchile inferiore, alcanoile inferiore o nitro,

ciascuno di R_{29} , R_{30} e R_{31} significa, indipendentemente l'uno dall'altro, idrogeno od alchile inferiore,

$R_e(IIA)$, $R_f(IIA)$ ed $R_g(IIA)$ sono, l'uno indipendentemente dall'altro, un atomo d'idrogeno od un gruppo alchile inferiore,

n è 0 od un numero intero da 1 a 6,

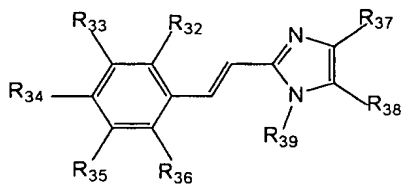
X_2 è $-CH_2-$, $-O-$ o $-S-$, e

Y_1 è $-CH=$ o $-N=$,

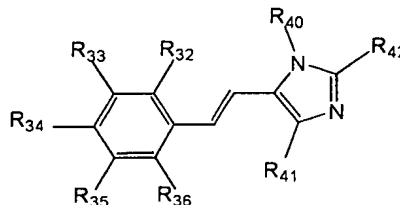
o di un enantiomero, diastereomero, N-ossido, forma cristallina, idrato, solvato, metabolita farmacologicamente attivo, profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile di tale composto,

per preparare un medicamento per il trattamento di disfunzioni neuromuscolari del tratto urinario inferiore.

6. Uso di un composto di formula generale IIB e IIC



IIB



IIC

in cui

ciascun R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} e R_{36} è, indipendentemente l'uno dall'altro, un atomo d'idrogeno od alchile inferiore, alcossi inferiore, $-(CH_2)_n$ -alogeno, $-(CH_2)_n-NR_e(IIB)R_f(IIB)$, $-(CH_2)_n-N(R_e(IIB))-C(O)$ -alchile inferiore, arile o eteroarile non sostituito o sostituito da uno o più residui alchilici inferiori; R_{37} è un atomo d'idrogeno o d'alogeno, od un gruppo alchilico inferiore od un gruppo di formula $-(CH_2)_n-C(O)OR_e(IIB)$,

R_{38} è un atomo d'idrogeno o d'alogeno, alchile inferiore o nitro, un gruppo di formula $-(CH_2)_n-C(O)OR_f(IIB)$, od un gruppo eteroarilico non sostituito o sostituito da un gruppo alchilico inferiore o cicloalchilico, e

R_{39} è un atomo d'idrogeno o d'alogeno, od un gruppo alchilico inferiore o arilico, od un gruppo di formula $-(CH_2)_n-OH$ o $-(CH_2)_n-C(O)OR_g(IIB)$,

R_{40} è un un gruppo alchilico inferiore,

R_{41} è un atomo d'idrogeno o d'alogeno, od un gruppo alchilico inferiore, e

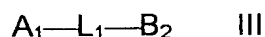
R_{42} è un atomo d'idrogeno od un gruppo alchilico inferiore,

ciascuno $R_e(IIB)$, $R_f(IIB)$ ed $R_g(IIB)$ essendo, indipendentemente l'uno dall'altro, un atomo d'idrogeno od un gruppo alchilico inferiore,

o di un enantiomero, diastereomero, N-ossido, forma cristallina, idrato, solvato, metabolita farmacologicamente attivo, profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile di tale composto,

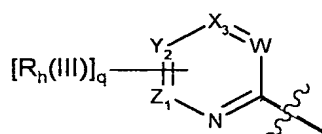
per preparare un medicamento per il trattamento di disfunzioni neuromuscolari del tratto urinario inferiore.

7. Uso di un composto di formula generale III



in cui:

A_1 è un anello di 5-, 6- o 7-membri avente la formula:



in cui

almeno uno fra W , X_3 , Y_2 e Z_1 è un gruppo $(CR_h(III))_p$, in cui p è 0, 1 o 2, e ciascuno dei rimanenti W , X_3 , Y_2 e Z_1 è, indipendentemente l'uno dall'altro, O, N, o S,

ciascun $R_h(III)$ indipendentemente l'uno dall'altro, un atomo d'alogeno, un gruppo idrocarbile sostituito o non sostituito, un gruppo arile sostituito o non sostituito, o un gruppo eterociclico sostituito o non sostituito, alcossi inferiore sostituito o non sostituito, alchil(inferiore)carbonilossi, carbossi, carbossi esterificato, carbossi amicato, alchiltio inferiore sostituito o non sostituito, cicloalchile sostituito o non sostituito, mercapto, nitro, carbosile, carbammato, carbossammide, idrossi, estere, ciano, ammina, amide, ammidina, ammido, sulfonile o sulfonammide o N-alchil(inferiore)-N-fenil-carbamoile, detti radicali N-alchile inferiore ed N-fenile essendo non sostituiti o sostituiti, uno indipendentemente dall'altro, da un gruppo alchile inferiore, alcossi inferiore, alogeno e trifluorometile,

q è 0, 1, 2 o 3,

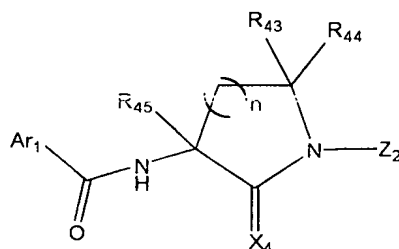
L_1 è un gruppo alchenile sostituito o non sostituito, alchinile o azo, e

B₂ è un gruppo idrocarbile sostituito o non sostituito, cicloidrocarbile sostituito o non sostituito, un gruppo eterociclo sostituito o non sostituito eventualmente contenente uno o più doppi legami, o un gruppo arilico sostituito o non sostituito,

o di un enantiomero, diastereomero, N-ossido, forma cristallina, idrato, solvato, metabolita farmacologicamente attivo, profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile di tale composto,

per preparare un medicamento per il trattamento di una disfunzione neuromuscolare del tratto urinario inferiore.

8. Uso secondo la rivendicazione 7 di di 3-(2-metiltiazol-4-il)etinilpiridina.
9. Uso di un composto di formula generale IV



IV



in cui,

n è 0, 1 o 2,

X è O, S, NH, o NOH,

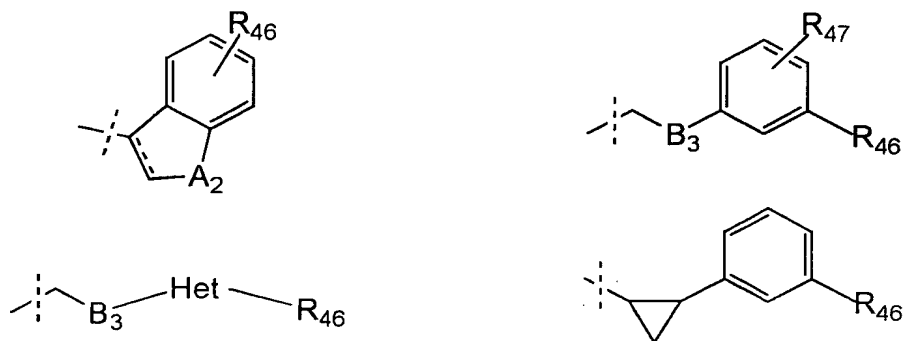
R₄₃ ed R₄₄, indipendentemente l'uno dall'altro, sono H, CN, COOR_i(IV), CONHR_i(IV), alchile(C₁₋₆), tetrazolo, o R₄₃ ed R₄₄ insieme rappresentano "=O",

R_i(IV) è un atomo d'idrogeno od un radicale alchilico C₁₋₆,

R₄₅ è alchile(C₁₋₆), alchenile(C₂₋₆), cicloalchile(C₃₋₆), -CH₂OH, -CH₂O-alchile, -COOH,

Ar_1 è un gruppo aromatico o un gruppo eteroaromatico non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti scelti dal gruppo comprendente alchil(C_{1-6})ammino, dialchil(C_{1-6})ammino, alcossi C_{1-6} , carbossi, idrossi, ciano, alogeno, trifluorometile, nitro, ammino, acilammino C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , idrossi, alchil(C_{1-6}), alchil(C_{1-6})sulfonil, alogenoalchile C_{1-6} ,

Z_2 è un gruppo di formula



in cui,

R_{46} ed R_{47} , indipendentemente l'uno dall'altro, sono H, alogeno, alcossi(C_{1-6}), OAr_1 , alchile(C_{1-6}), $-CF_3$, $COOR_i(IV)$, $CONHR_i(IV)$, $-CN$, $-OH$, $COR_i(IV)$, $-S$ -alchile(C_{1-6}), $-SO_2$ alchile(C_{1-6}), in cui $R_i(IV)$ è come definito sopra;

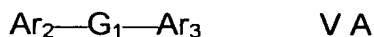
A_2 è un atomo di ossigeno o zolfo od un gruppo di formula CH_2 , NH , $NR_i(IV)$, SO , SO_2 , CH_2-CH_2 , CH_2O , $CHOH$, $C(O)$, in cui $R_i(IV)$ è come definito sopra;

B_3 è $CHR_i(IV)$, $C(R_i(IV))_2$, alchile(C_{1-6}), $C(O)$, $-CHOH$, $-CH_2-O$, $-CH=CH$, $CH_2-C(O)$, CH_2-S , $CH_2-S(O)$, CH_2-SO_2 , $-CHCO_2R_i(IV)$, o $-CH-N(R_i(IV))_2$, in cui $R_i(IV)$ è come definito sopra;

Het è un gruppo eterociclico, quale furano, tiofene, o piridina,

o di un enantiomero, diastereomero, N-ossido, forma cristallina, idrato, solvato, metabolita farmacologicamente attivo, profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile di tale composto, per preparare un medicamento per il trattamento di una disfunzione neuromuscolare del tratto urinario inferiore.

10. Uso di un composto di formula generale V A



in cui

Ar₂ è un gruppo eteroarilico,

Ar₃ è un gruppo arilico, e

Ar₂ ed Ar₃ sono eventualmente sostituiti con uno o più sostituenti scelti dal gruppo comprendente -F, -Cl, -Br, -I, -OR_j(VA), -SR_j(VA), -SOR_j(VA), -SO₂R_j(VA), -SO₂NR_j(VA)R_k(VA), -OCOR_j(VA), -OCONR_j(VA)R_k(VA), -NR_j(VA)COR_k(VA), -NR_j(VA)CO₂R_k(VA), -CN, -NO₂, -CO₂R_j(VA), -CONR_j(VA)R_k(VA), -C(O)R_j(VA), -CH(OR_j(VA))R_k(VA), -CH₂(OR_j(VA))R_j(VA), e -A₃-(CH₂)_n-NR_j(VA)R_k(VA), in cui R_j(VA) o R_k(VA) in cui R_j(VA) o R_k(VA) è scelto dal gruppo comprendente H, CF₃, alchile C₁₋₁₀, cicloalchile, alchilarile, alchileteroarile, eterocicloalchile, arile, ed in cui R_j(VA) o R_k(VA) insieme, formano un anello, ed A₃ è CH₂, O, NH, S, SO, SO₂, ed n è 1, 2, 3, o 4,

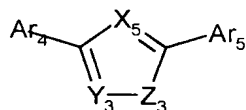
G₁ è un atomo di ossigeno o di zolfo, o un gruppo di formula -NH-, -CO-, -CONH-, -CONHCH₂-, -CH₂CONH-, -CH₂NHNH-, -CH₂NHNHCH₂-, -C=NO-CH₂-, -CH₂NHCH₂-, -CH₂CH₂NH-, -NHCH₂CO-, -NHCH₂CHOH-, -NHCH₂NHNH-, -NHCONH-, od una porzione ciclica scelta fra ciclopentano, ciclopentadiene, furano, tiofurano, pirrolidina, pirrolo, 2-imidazolina,

3-imidazolina, 4-imidazolina, imidazolo, pirazolina, pirazolidina, imidazolidina, ossazolo, 2-ossazolo, tiazolo, isossazolo, isotiazolo, 1*H*-1,2,4-triazolo, 1*H*-1,2,3-triazolo, 1,2,4-ossatiazolo, 1,3,4-ossatiazolo, 1,4,2-diossazolo, 1,4,2-ossatiazolo, 1,2,4-ossatiazolo, 1,2,4-tiadiazolo, 1,2,5-ossadiazolo, 1,2,5-tiadiazolo, 1,3,4-ossadiazolo, 1,3,4-tiadiazolo, 1*H*-tetrazolo, cicloesano, piperidina, tetraidropiridina, 1,4-diidropiridina, piridina, benzene, tetraidropirano, 3,4-diidro-2*H*-pirano, 2*H*-pirano, 4*H*-pirano, tetraidrotiopirano, 3,4-diidro-2*H*-tiopirano, 2*H*-tiin, 4*H*-tiopirano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,2,4-triazina, 1,2,3-triazina, 1,3,5-triazina e 1,2,4,5-tetrazina,

o di un enantiomero, diastereomero, N-ossido, forma cristallina, idrato, solvato, metabolita farmacologicamente attivo, profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile di tale composto,

per preparare un medicamento per il trattamento di disfunzioni neuromuscolari del tratto urinario inferiore.

11. Uso di un composto di formula generale V B



V B

in cui

ciascuno di X₅, Y₃ e Z₃ sono scelti, in modo indipendentemente l'uno dall'altro, dal gruppo costituito da N, O, S, C e CO a condizione che almeno uno fra X₅, Y₃ e Z₃ sia un eteroatomo,

Ar₄ ed Ar₅, indipendentemente l'uno dall'altro, sono una porzione eterociclica o eterociclica fusa contenente da 1 a 4 eteroatomi scelti dal gruppo costituito da N, O e S, ed una porzione aromatica scelta dal gruppo

costituito da fenile, benzile, 1-naftile, 2-naftile, fluorenile, antrenile, indenile, fenantrenile e benzonaftefile; Ar_2 e Ar_3 essendo eventualmente sostituiti da uno o più gruppi scelti dal gruppo costituito da -F, -Cl, -Br, -I, - $OR_j(VB)$, - $SR_j(VB)$, - $SOR_j(VB)$, - $SO_2R_j(VB)$, - $SO_2NR_j(VB)R_k(VB)$, - $OCOR_j(VB)$, - $OCONR_j(VB)R_k(VB)$, - $NR_j(VB)COR_k(VB)$, - $NR_j(VB)CO_2R_k(VB)$, -CN, - NO_2 , - $CO_2R_j(VB)$, - $CONR_j(VB)R_k(VB)$, - $C(O)R_j(VB)$, - $CH(OR_j(VB))R_k(VB)$, - $CH_2(OR_j(VB)-R_j(VB))$, e - $A_3-(CH_2)_n-NR_j(VB)R_k(VB)$, in cui $R_j(VB)$ o $R_k(VB)$ è scelto dal gruppo comprendente H, CF_3 , alchile C_{1-10} , cicloalchile, alchilarile, alchileteroarile, eterocicloalchile, arile, ed in cui $R_j(VB)$ e $R_k(VB)$ insieme, formano un anello, ed A_3 è CH_2 , O, NH, S, SO, SO_2 , ed n è 1, 2, 3, o 4,

o di un enantiomero, diastereomero, N-ossido, forma cristallina, idrato, solvato, metabolita farmacologicamente attivo, profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile di tale composto,

per preparare un medicamento per il trattamento di disfunzioni neuromuscolari del tratto urinario inferiore.

12. Uso di un composto che

- (a) si lega ad un recettore mGlu5 con un'affinità di almeno 10^{-6} M, e
- (b) si lega ad un recettore mGlu5 con un'affinità di almeno 10 volte maggiore dell'affinità per un recettore mGlu1,

per la preparazione di un medicamento per il trattamento di disfunzioni del tratto urinario inferiore.

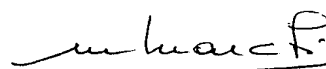
13. Uso secondo la rivendicazione 12, caratterizzato dal fatto che detto composto



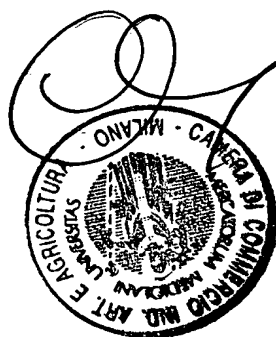
(c) si lega ad un recettore mGlu5 con un'affinità almeno 10 volte maggiore dell'affinità per un recettore mGlu del Gruppo II.

14. Uso secondo la rivendicazione 12, caratterizzato dal fatto che detto composto

(c) si lega ad un recettore mGlu5 con un'affinità almeno 10 volte maggiore dell'affinità per un recettore mGlu del Gruppo III.



Dr. Massimo MARCHI



CISTOMETRIA NEL RATTO : Effetto su BVC

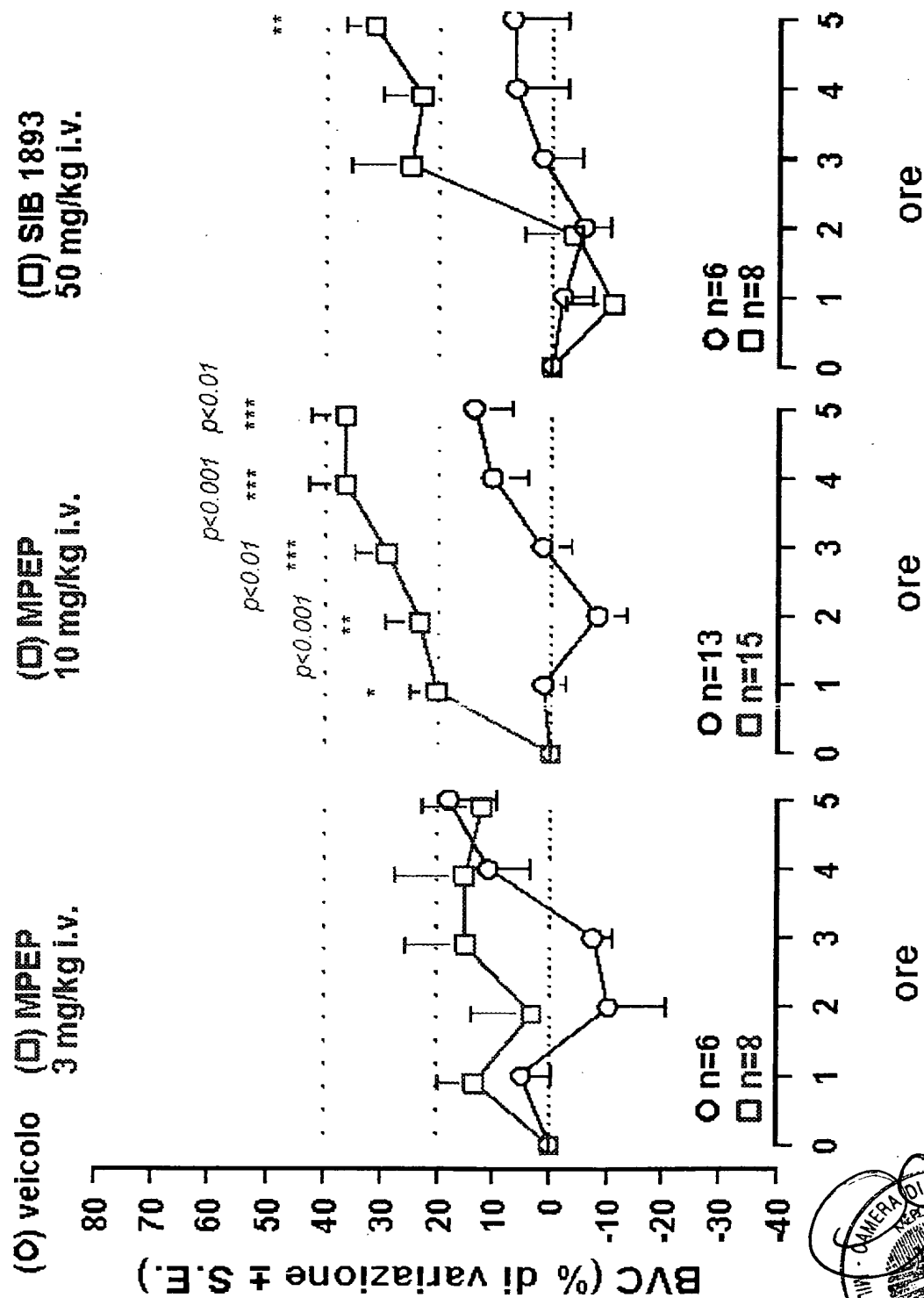
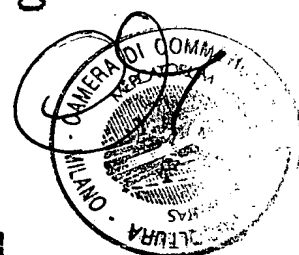


Fig. 1

MI 2003 A 000151



Dr. Massimo MARCHI

CISTOMETRIA NEL RATTO : Effetto su MP

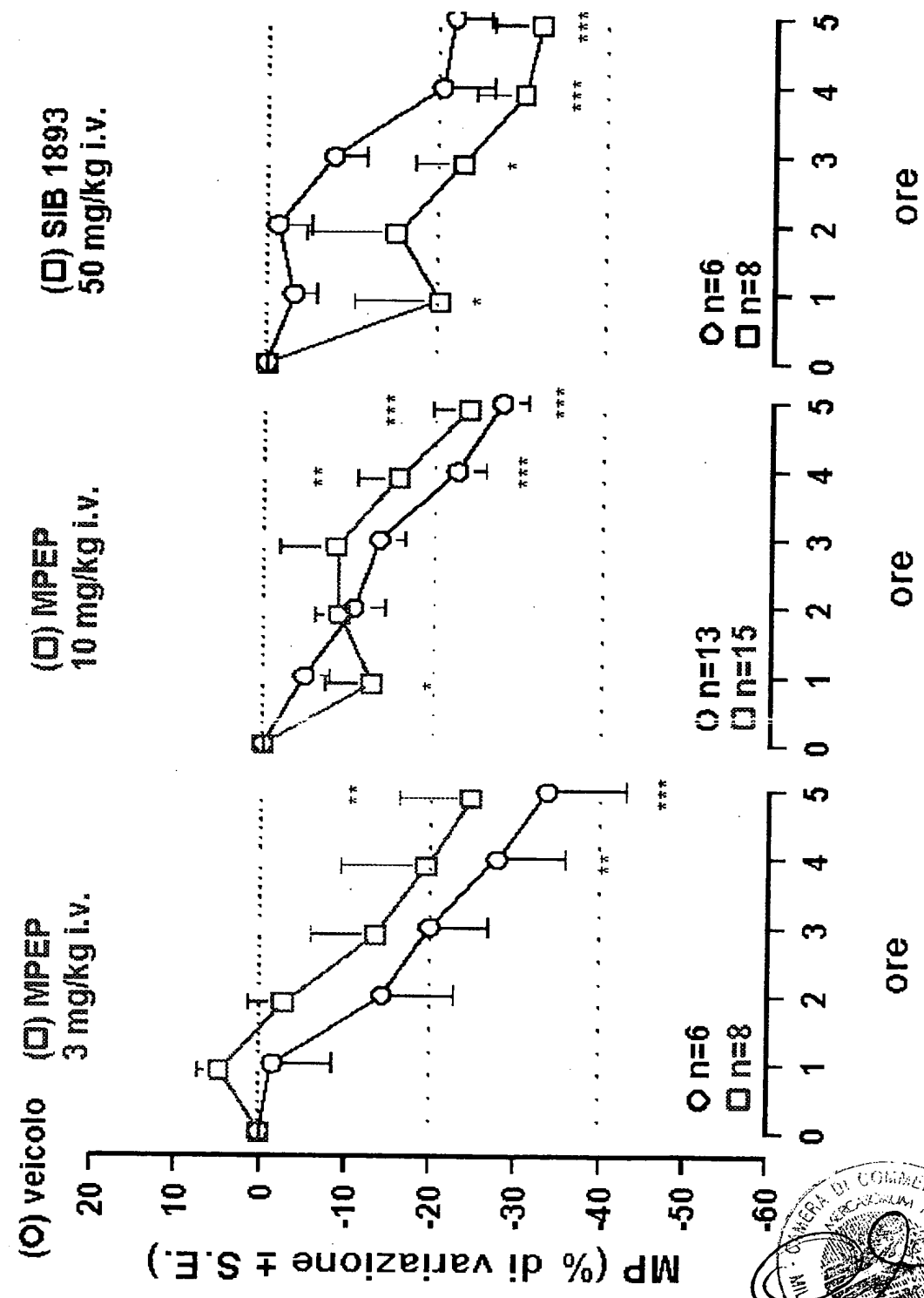
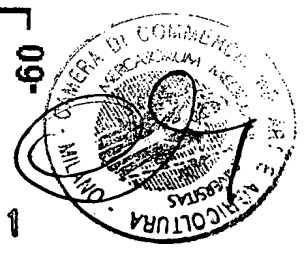


Fig. 2 MI 2003 A 000151



Marchi
Dr. Massimo MARCHI

CISTOMETRIA NEL RATTO : Effetto su BVC

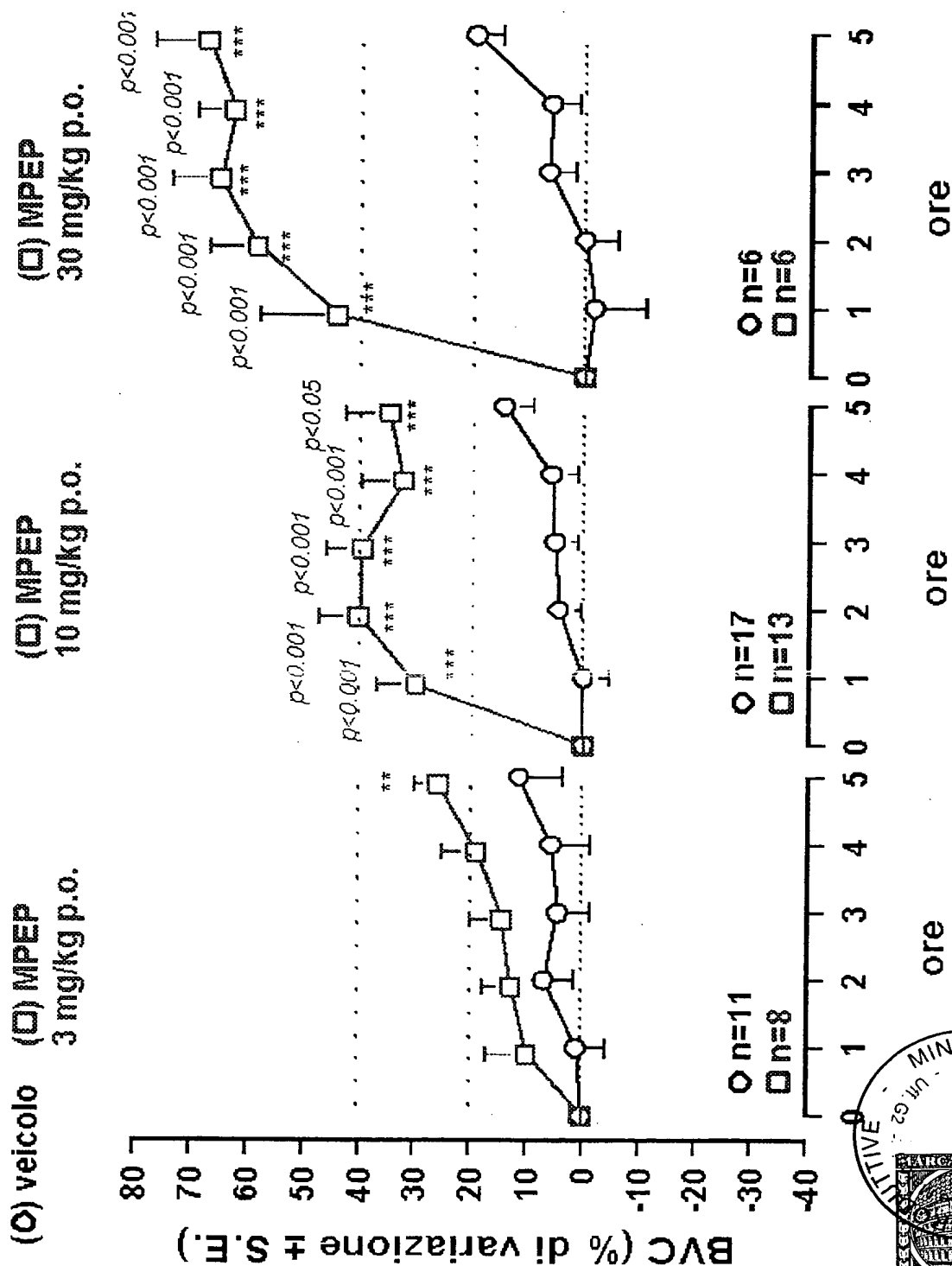
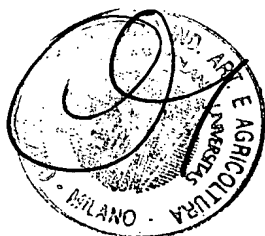


Fig. 3 MI 2003 A 000151



Marchi

Dr. Massimo MARCHI

CISTOMETRIA NEL RATTO : Effetto su MP

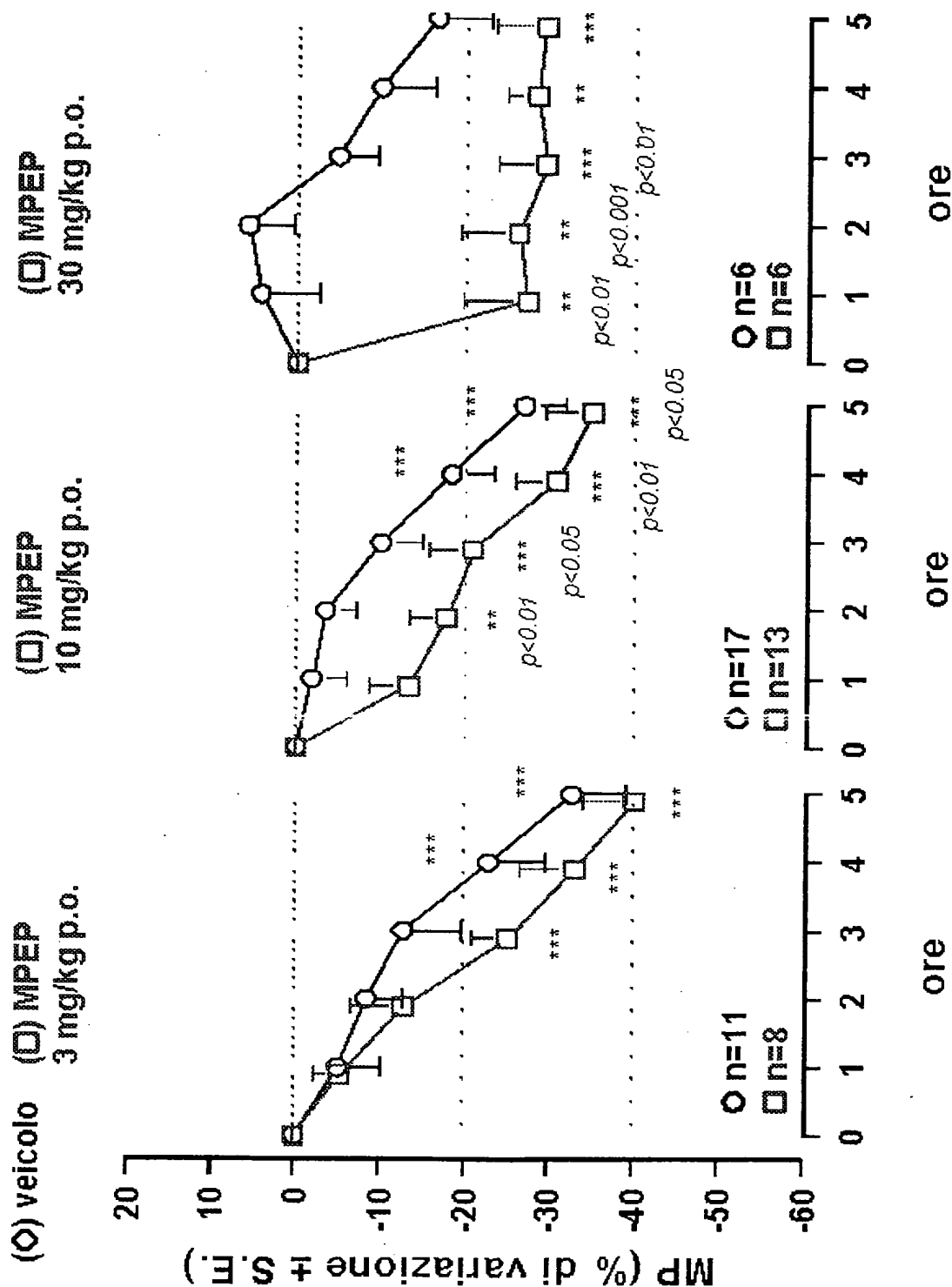
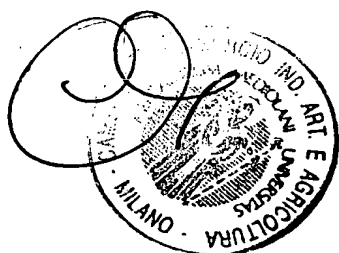


Fig. 4

MI 2003 A 000151



Marchi

Dr. Massimo MARCHI

CISTOMETRIA NEL RATTO (vescica infusa con acido acetico)
Effetto su BVC

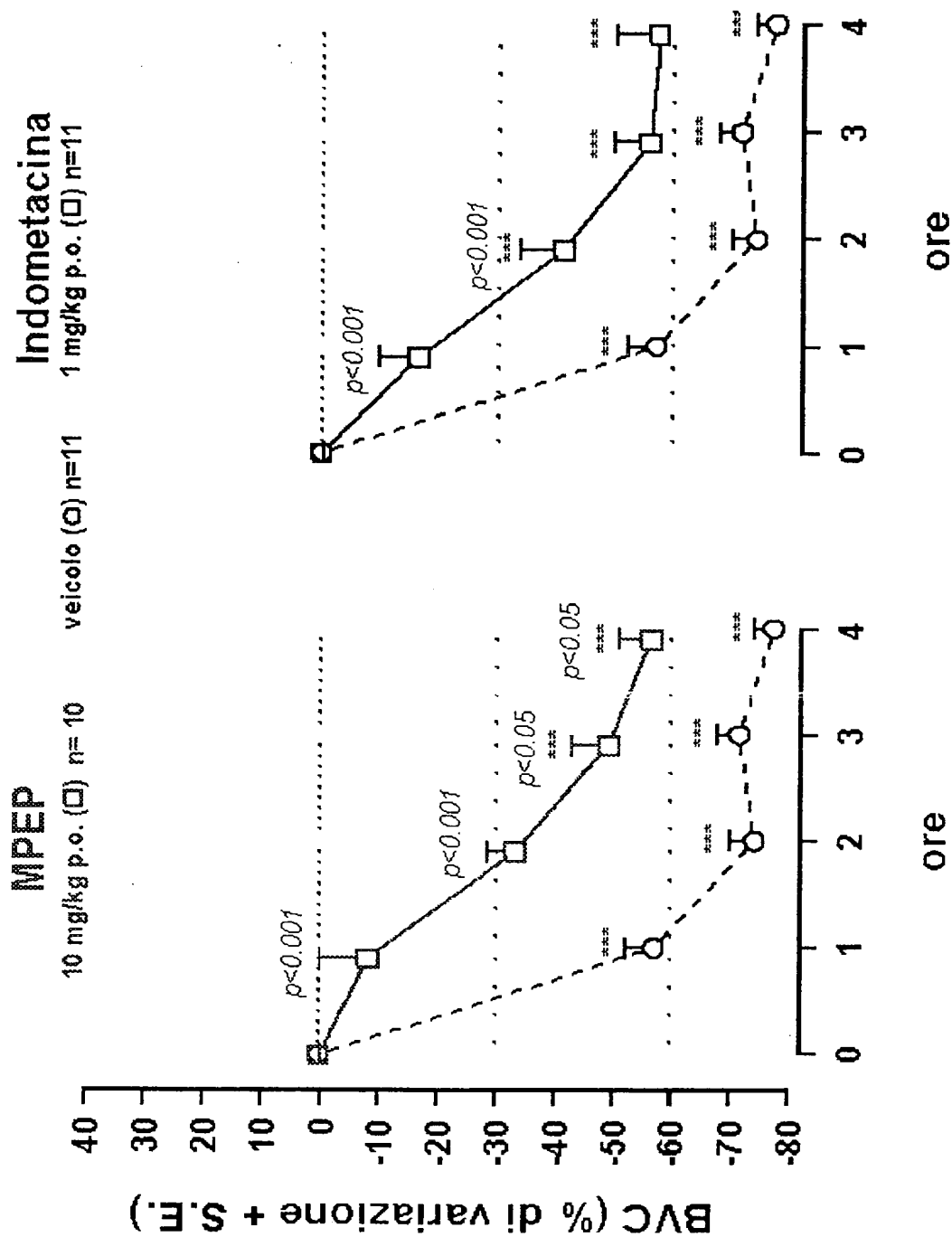
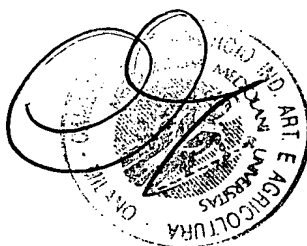


Fig. 5 MI 2003 A 0 0 0 1 5 1



Massimo Marchi

Dr. Massimo MARCHI

CISTOMETRIA NEL RATTO (vescica infusa con acido acetico)
Effetto su MP

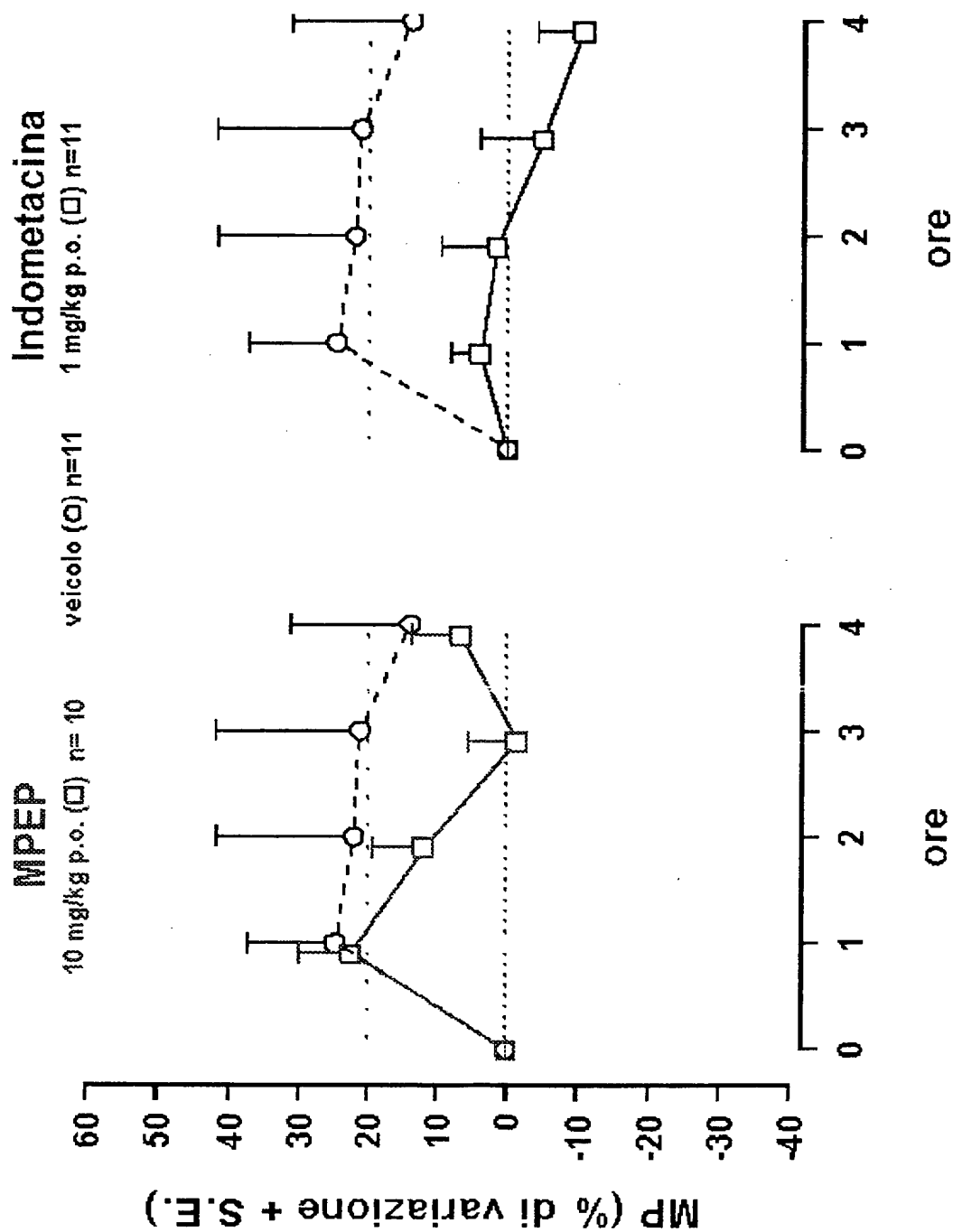
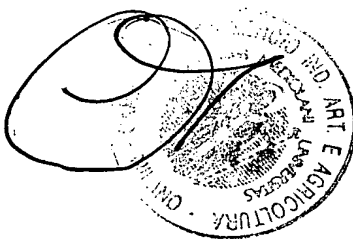


Fig. 6 MI 2003 A 0 00 1 5 1



Massimo Marchi
 Dr. Massimo MARCHI